ANDREOLI □ BENNETT
CARPENTER □ PLUM

CECIL ESENȚIALUL ÎN MEDICINĂ

DUPĂ ULTIMA EDIȚIE (a IV-a) DIN S.U.A.

Cecil Esențialul în medicină. Traducere în limba română a ediției a 4-a din S.U.A.

ISBN 973-97868-6-3

Cecil Essentials of Medicine

Fourth Edition

Thomas E. Andreoli, M.D., M.A.C.P.
The Nolan Chair in Internal Medicine
Professor and Chairman
Department of Internal Medicine
University of Arkansas College of Medicine
Chief of Medicine, University of Arkansas Hospital
Little Rock, Arkansas

J. Claude Bennett, M.D., M.A.C.P.
Professor of Medicine and President
The University of Alabama at Birmingham
Formerly, Spenser Professor and Chair
Department of Medicine
University of Alabama School of Medicine
Birmingham, Alabama

Charles C. J. Carpenter, M.D., M.A.C.P.
Professor of Medicine
The International Health Institute
Brown University
Physician-in-Chief
The Miriam Hospital
Providence, Rhode Island

Fred Plum, M.D.
University Professor
Department of Neurology and Neuroscience
Formerly, Anne Parrish Titzell Professor and Chairman of Neurology
Cornell University Medical College
Neurologist-in-Chief
The New York Hospital - Cornell Medical Center
New York, New York

Contribuţie

Cardiovascular Disease

William M. Miles, M.D.
Associate Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine; Krannert Institute of Cardiology, Indianapolis, Indiana

Eric S. Williams, M.D.
Professor of Medicine, Assistant Director, Division of Cardiology, Director, Cardiovascular Disease Fellowship Training Program, Indiana University School of Medicine; Krannert Institute of Cardiology, Indianapolis, Indiana

Douglas P. Zipes, M.D.
Distinguished Professor of Medicine, Pharmacology and Toxicology; Director, Division of Cardiology, Indiana University School of Medicine; Director, Krannert Institute of Cardiology, Indianapolis, Indiana

*Traducere: Dr. **VERZAN CONSTANTIN**, medic specialist, asistent universitar*

Respiratory Disease

Joseph H. Bates, M.D.
Professor and Vice Chairman, Department of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine; Chief of the Medical Service, McClellan VA Hospital, Little Rock, Arkansas

Dennis W. McGraw, M.D.
Instructor, Department of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

Gary L. Templeton, M.D.
Instructor, Department of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

*Traducere: Profesor dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Pulmonary Critical Care

Joseph H. Bates, M.D.
Professor and Vice Chairman, Department of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine; Chief of the Medical Service, McClellan VA Hospital, Little Rock, Arkansas

Dennis W. McGraw, M.D.
Instructor, Department of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

Gary L. Templeton, M.D.
Instructor, Department of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

*Traducere: Profesor dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Renal Disease

Sameh R. Abul-Ezz, M.D.
Assistant Professor of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock. Arkansas

C. Martin Bunke, M.D.
Associate Professor of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

Harmeet Singh, M.D.
Assistant Professor of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

Sudhir V. Shah, M.D.
Professor of Internal Medicine, Director, Division of Nephrology, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

*Traducere: Dr. **LIGIA PETRESCU**, medic specialist, asistent universitar*

Gastrointestinal Disease

Todd Baron, M.D.
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, Alabama

Stephen W. Lacey, M.D.
Assistant Professor of Internal Medicine, Division of Gastroenterolgy, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas

Joel E. Richter, M.D.
Chairman, Department of Gastroenterology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

C. Mel Wilcox, M.D.
Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, Alabama

*Traducere: Dr. **MĂDĂLINA ARGEŞANU**, medic specialist, asistent universitar*

Diseases of the Liver and Biliary System

Gary A. Abrams, M.D.
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Liver Center, University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, Alabama

Michael B. Fallon, M.D.
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Liver Center, University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, Alabama

*Traducere: Prof. dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Hematologic Disease

Joseph O. Moore, M.D.
Professor of Medicine, Medical Director, Duke Oncology Consortium, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

Thomas L. Ortel, M.D., Ph. D.
Assistant Professor of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

Wendell F. Rosse, M.D.
Florence Reynaud McAlister Professor of Medicine and Medical Research, Division of Hematology/Oncology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

*Traducere: Dr. **OTILIA MOTOI**, medic specialist, asistent universitar*

Oncologic Disease

Jerome B. Posner, M.D.
Professor of Neurology, Cornell University Medical College; George C. Cotzias Chair and Attending Neurologist,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

*Traducere: Prof. dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Metabolic Disease

Peter N. Herbert, M.D.
Professor of Medicine, Yale University School of Medicine; Chairman, Department of Medicine, Hospital of St. Raphael, New Haven, Connecticut

*Traducere: Prof. dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Endocrine Disease

Glenn D. Braunstein, M.D.
Professor of Medicine, University of California School of Medicine; Chairman, Department of Medicine,
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Theodore Friedman, M.D., Ph.D.
Assistant Professor of Medicine, University of California School of Medicine, Section of Endocrinology,
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Vivien Herman-Bonert, M.D.
Assistant Professor of Medicine, University of California at Los Angeles, School of Medicine; Section of Endocrinology,
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Anne L. Peters, M.D.
Clinical Assistant Professor of Medicine, University of California at Los Angeles School of Medicine; Section of Endocrinology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

*Traducere: Dr. **CARMEN BARBU**, medic specialist*
*Dr. **DANIEL GRIGORIE**, şef de lucrări, medic primar endocrinologie*

Diseases of Bone and Bone Mineral Metabolism

Joel S. Finkelstein, M.D.
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Bruce H. Mitlak, M.D.
Clinical Research Physician, Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana

David M. Slovick, M.D.
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

*Traducere: Dr. **CRISTINA CĂPUŞĂ**, medic primar, med. internă, asistent universitar*

Musculoskeletal and Connective Tissue Disease

J. Claude Bennett, M.D.
Professor of Medicine and President, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

Larry W. Moreland, M.D.
Associate Professor of Medicine, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, Alabama

*Traducere: Dr. **CRISTINA CĂPUŞĂ**, medic primar,med. internă, asistent universitar*

Infectious Disease

Charles C. J. Carpenter, M.D.
Professor of Medicine, Brown University; Physician-in-Chief, The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island

Michael M. Lederman, M.D.
Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Division of Infectious Diseases, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Robert A. Salata, M.D.
Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Division of Infectious Diseases, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

*Traducere: Prof. dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Neurological Disease

Fred Plum, M.D.
University Professor, Department of Neurology and Neuroscience, Cornell University Medical College, New York, New York

Jerome B. Posner
Professor of Neurology, Cornell University Medical College; George C. Cotzias Chair and Attending Neurologist, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

*Traducere: Dr. **PANEA CRISTINA**, medic specialist, asistent universitar*
*Dr. **CHEROIU IOANA**, medic specialist, asistent universitar*

The Aging Patient

David A. Lipschitz, M.D., Ph. D
Professor of Internal Medicine; Director, Division of Geriatrics, University of Arkansans College of Medicine; Director, GRECC, John L. McClellan Memorial VA Hospital, Little Rock, Arkansas

Dennis H. Sullivan, M.D.
Associate Professor of Internal Medicine, University of Arkansaas College of Medicine; Staff Physician, GRECC, John L. McClellan Memorial VA Hospital, Little Rock, Arkansas

*Traducere: Prof. dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Substance Abuse

Timothy E. Holcomb, M.D.
Assitant Professor of Internal Medicine, University of Arkansas College of Medicine, Little Rock, Arkansas

*Traducere: Prof. dr. **MIRCEA CHIOTAN***

Notiţa Editurii M.A.S.T.

Publicarea în limba română a ediţiei a IV-a a celebrei lucrări de specialitate CECIL ESSENTIALS OF MEDICINE se înscrie perfect în profilul editurii noastre, care până acum a pus la dispoziţia cititorilor cărţi de utilitate practică în variate domenii: medicină, medicină veterinară, agronomie, etc. Niciodată însă nu ne-am aruncat în luptă cu o lucrare de volumul şi complexitatea celei de faţă. Nu a fost deloc uşor să încheiem această bătălie.

Un colectiv de zece medici de la mai multe spitale bucureştene s-a angajat în munca de mare responsabilitate care înseamnă traducerea acestei cărţi în momentul în care se cunoaşte rigurozitatea editurii SAUNDERS în ceea ce priveşte fidelitatea traducerii.

S-au scurs mii de ore de muncă grea, responsabilă.

Alte mii de ore de muncă au urmat pentru tehnoredactori, corectori, graficieni, până când - după un an de trudă - materialul a fost predat tipografiei.

Editura M.A.S.T. mulţumeşte colaboratorilor şi angajaţilor care s-au angrenat în această făptuire ce are ca temelie toate speranţele noastre în vederea unei reuşite editoriale. Cu toată sobrietatea noastră asupra nominalizărilor ni s-a părut frustrant faptul de a nu mulţumi în mod cu totul special domnului profesor doctor Mircea Chiotan de la spitalul Colentina pentru dăruirea cu care s-a ocupat de apariţia acestei cărţi.

Editura M.A.S.T.
Bucureşti 1999

PREFAȚĂ LA EDIȚIA A IV-A (SUA)
(PRESCURTARE)

Cea de-a patra ediție a lucrării CECIL ESENȚIALUL ÎN MEDICINĂ este o redare într-o formă complet revizuită a caracteristicilor primelor trei ediții ale cărții. Ca și în edițiile anterioare, intenția noastră este de a cuprinde succint, într-un volum, elementele esențiale ale medicinii interne, cu un text care să fie înțeles cu ușurință de studenții la medicină, practicienii de medicină generală, sub-specialități ale medicinii interne și de alte discipline medicale precum și de alte categorii implicate în medicina preventivă și îngrijirea bolnavilor. Această lucrare ia în considerare, într-o manieră compactă, baza biologică a înțelegerii proceselor bolilor, caracteristicile clinice ale bolilor precum și abordarea clară și rațională a diagnosticului și tratării bolilor cu care practicienii de medicină internă și subspecialități ale acesteia se confruntă în mod frecvent.

Această a patra ediție a *Esențialului în medicină*, este, ca mărime, aproape similară cu edițiile anterioare, dar a fost supusă unei substanțiale revizuiri. Toate capitolele au fost profund revizuite iar mai mult de o treime dintre ele au fost complet rescrise. În plus au fost adăugate două noi secțiuni (cu subiecte cheie) și anume *Terapia intensivă pulmonară* și *Abuzul de alcool și alte substanțe.*

Noi autori și editori au adus completări asumându-și responsabilitatea pentru secțiunile: *Boli respiratorii, Terapia intensivă pulmonară, Bolile gastrointestinale, Bolile ficatului și ale sistemului biliar, Bolile hematologice, Bolile endocrine și Abuzul de alcool și alte substanțe.*

Noi contribuții s-au adăugat și la secțiunile *Boli cardiovasculare, Boli renale, Boli metabolice, Boli ale sistemului osos și metabolismul mineral osos și Boli infecțioase*. Schimbări semnificative se regăsesc și în materialul ilustrativ (tabele și grafice). Acestea se referă la o considerabilă extindere a numărului de algoritme patofiziologice, diagnostice și terapeutice.

Rămânem profund îndatorați unui număr de colegi și colaboratori și ne exprimăm recunoștința în special față de doctorul Lloyd H (Holly) Smith Jr. căruia îi dedicăm această ediție. Acesta a fost cel care a formulat ideea de „esențialul în medicină", idee care l-a călăuzit încă din timpul adolescenței.

Dr.Susan S. Beland, profesor asociat de Medicină Internă la Universitatea din Arkansas a revizuit toate materialele grafice pentru această ediție, iar Dr. Steven Frucht de la Departamentul de neurologie a colegiului Medical Cornell a ajutat și la organizarea materialelor pentru tabele și grafice în Secțiunea XIV.

Dl. Leslie E. Hoeltzel, editor șef și D-ra Lisette Brolow, vicepreședinte și editor general pentru cărți medicale, ambii în cadrul companiei Saunders, și-au adus excelente contribuții în concepția și pregătirea celei de-a patra ediții a *Esențialului în medicină*. D-ra Darlene D.Pedersen fost prim vice-președinte și director editorial (divizia cărți) la W.B. Saunders și-au adus contribuția la edițiile anterioare ale lucrării precum și la planificarea inițială a acestei ediții. În sfârșit, mulțumim membrilor foarte capabili ai personalului secretarial, D-ra Clementine M.Whitman (Little Rock), D-ra Dvora Aksler Konstant (Birmingham), D-ra Barbara S.Ryan (Providence) și D-ra Maureen P. O'Connor (New York).

PREFAȚĂ LA EDIȚIA ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Salutăm inițiativa editurii M.A.S.T. de a publica și lansa pe piață versiunea românească a acestui tratat, devenit în conștiința majorității medicilor cititori de limbă engleză din toată lumea, una dintre cele mai valoroase și mai complete tratate de medicină actuale. Consider că printre calitățile principale ale acestui manual, în primul rând se impune caracterul enciclopedic, fapt ce asigură o foarte largă adresabilitate. Cartea devine astfel necesară și utilă tuturor studenților în medicină, dar și tinerilor medici, indiferent de specialitatea aleasă sau de opțiunile de devenire ale acestora.

Merită subliniat stilul autorilor, la obiect, poate uneori prea concis, dar cu siguranță în măsură să asigure necesarul cunoști nțelor de bază despre o anume suferință.

Abordarea materialului în ordinea sistemelor și organelor prezintă multe avantaje. În primul rând ușurează identificarea rapidă a domeniului căutat de cititor. În al 2-lea rând permite trecerea în revistă a patologiei organului în speță, facilitând pe această cale și înțelegerea mai rapidă a caracterelor de diagnostic diferențial, indiferent de nivelul sau profilul cunoști nțelor medicale ale celui interesat. În al 3-lea rând asigură autorilor o bună acoperire a întregii patologii, inclusiv a problemelor specifice sau a domeniilor de specialitate strictă.

Nivelul aprofundat al noțiunilor prezentate selectat și de actualitate, completează spectrul valoric al lucrării și economisește cea mai mare parte din timpul și efortul de informare al cititorului care nu mai simte nevoia să consulte și alte lucrări. Este o carte clasică, dar nu veche. Am în vedere faptul că la fiecare reeditare sunt înglobate cele mai recente fapte de observație, descoperiri, etc, atât în domeniul investigațiilor cât și al terapeuticii sau profilaxiei. Prin aceasta se poate afirma că este un tratat modern, prin concepție, ca și prin actualitate. După toate aceste considerente, este evident de ce afirm că lucrarea completează în mod fericit fondul de carte medicală în limba română, domeniul extrem de expus uzurii morale, a perimării noțiunilor odată tipărite aflate în competiție necruțătoare cu progresul rapid înregistrat în - practic - toate specialitățile medicale.

Prof Dr. Mircea Chiotan

Cuprins

Secţiunea XIII
BOLILE INFECŢIOASE 637

2

Evaluarea pacienților cu boli cardiovasculare

ANAMNEZA

Anamneza are un rol foarte important în evaluarea pacienților cu boli cardiovasculare, contribuind la punerea diagnosticului, dar oferind și informații asupra capacității funcționale a acestora. În multe afecțiuni cardiovasculare, capacitatea funcțională este un factor important de prognostic și poate avea un rol în alegerea tratamentului medicamentos sau în stabilirea indicației chirurgicale. Există mai multe scheme de clasificare a capacității funcționale (Tabelul 2-1). În pofida rolului esențial al anamnezei, trebuie subliniat însă că simptomele cardinale (Tabelul 2-2) nu sunt specifice bolilor cardiovasculare. De multe ori trebuie excluse alte boli (de ex. gastrointestinale, pulmonare). De asemeni, unii pacienți cu afecțiuni cardiovasculare pot prezenta simptome atipice sau pot fi asimptomatici.

Durerea toracică este un simptom foarte frecvent, care poate avea multiple cauze, atât cardiace cât și necardiace (Tabelul 2-3 și 2-4). Aceasta trebuie descrisă cu atenție ca localizare, caracteristici, durată, circumstanțe de declanșare și de ameliorare și factori asociați. Durerea cardiacă de natură ischemică este o durere toracică viscerală determinată de aportul insuficient de oxigen într-o anumită zonă a inimii. Dacă dezechilibrul între aportul de oxigen și necesități este tranzitor, este vorba despre angină pectorală. Dacă ischemia este importantă și prelungită poate apare infarctul de miocard. Angina pectorală (Tabelul 2-2) este de regulă consecința bolii coronariene obstructive. În mod caracteristic este declanșată de condițiile sau activitățile care cresc consumul miocardic de oxigen (efort, stress emoțional). Activitățile efectuate dimineața, după mese sau în frig sunt în mod special susceptibile de a declanșa disconfort toracic (mulți pacienți susțin că angina este mai degrabă disconfort decât durere). Durerea din angina pectorală durează de obicei între 2 și 10 minute și cedează în mod caracteristic la repaus sau la administrarea de nitroglicerină sublingual. Disconfortul care de curând a crescut în intensitate și/sau severitate, în special dacă este însoțit și de durere neprovocată, de repaus, este considerat angină instabilă. Pacienții cu angină de tip Prinzmetal, produsă prin spasm coronarian, prezintă în mod caracteristic durere toracică neprovocată care apare deseori dimineața devreme. Disconfortul din infarctul miocardic este în mod caracteristic mai sever și mai prelungit (> 30 minute) decât în angina pectorală, și nu cedează la administrarea sublingual de nitroglicerină. Deseori este acompaniat de greață și diaforeză. Durerea pericarditică (Tabelul 2-3) este de obicei ascuțită și poate iradia în zona trapezului stâng. Deseori este accentuată de inspir și de mișcările torsului și ameliorată de poziția șezând aplecat înainte. Disecția acută de aortă provoacă o durere bruscă extremă și continuă. În funcție de localizarea disecției, durerea poate iradia în spate, poate fi însoțită de un murmur de insuficiență aortică asociată, sau de deficit neurologic sau de puls.

Dispneea este o senzație subiectivă de dificultate în respirație și este deseori un simptom al unei boli cardiace, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Insuficiența ventriculară stângă duce de regulă la creșterea presiunii atriale stângi și deci la creșterea presiunii venoase pulmonare. Complianța pulmonară scade, accentuând senzația de dispnee. Pe măsură ce insuficiența cardiacă congestivă se agravează, se produce acumularea de transudat în alveole. Deoarece clinostatismul crește întoarcerea venoasă comparativ cu poziția ortostatică, acești pacienți prezintă ortopnee, ceea ce înseamnă dispnee în poziția culcat care se ameliorează în poziția șezând sau în picioare. De asemeni, acești pacienți pot avea accese de dispnee paroxistică nocturnă, adică se trezesc brusc din somn cu senzația de dispnee la 2 sau 3 ore după ce au adormit. De obicei, acesta apare o singură dată pe noapte, se ameliorează în poziția șezând sau în picioare și este produsă probabil prin redistribuția centrală a lichidului în clinostatism.

Câteodată, dispneea poate fi un echivalent al anginei, un simptom de ischemie miocardică acută. Dispneea este și un semn important în bolile pulmonare, și uneori este greu de diferențiat între cauzele cardiace și cele pulmonare de dispnee. De exemplu, pacienții cu dispnee de cauză pulmonară pot manifesta ortopnee, iar pacienții cu dispnee cardiacă (de ex. insuficiență cardiacă congestivă) pot prezenta wheezing. Dispneea apărută brusc este un semn obișnuit de embolie pulmonară.

Cianoza este coloratia vânătă a tegumentelor determinată de creșterea cantității de hemoglobină neoxigenată din sânge. Cianoza centrală, deseori mai evidentă pe mucoasa bucală, este determinată de șuntarea dreapta-stânga a sângelui sau insuficiență pulmonară. Cianoza periferică, mai evidentă la extremități, se poate datora fie șuntării, fie vasoconstricției locale (de ex. scăderea debitului cardiac, boală vasculară periferică, expunere la frig).

TABELUL 2- 1 Clasificarea funcțională a New York Heart Association

Clasa I	Fără limitare funcțională	Activitatea fizică obișnuită nu produce simptome
Clasa a II-a	Limitare funcțională ușoară	Fără simptome în repaus Activitatea fizică obișnuită produce simptome
Clasa a III-a	Limitare funcțională importantă	Fără simptome în repaus Activitatea fizică mai ușoară decât cea obișnuită produce simptome
Clasa a IV-a	Incapacite de a desfășura orice fel de activitate fizică	Incapacite de a desfășura orice fel de activitate fizică

TABELUL 2- 2 Principalele simptome ale bolilor cardiace

Durere toracică sau disconfort toracic
Simptome de insuficiență cardiacă
Palpitații
Sincopă, presincopă

Palpitațiile se referă la perceperea bătăilor cordului (Cap. 8). Palpitațiile trebuie descrise prin modul de apariție și prin caracteristicile lor: puternice, rapide, neregulate (uneori este util ca pacienții să reproducă prin bătăi ușoare palpitațiile).

Este important de aflat dacă palpitațiile se însoțesc sau produc alte simptome.

Sincopa, sau pierderea de conștiență, poate avea cauze multiple, inclusiv cardiace sau neurologice. Cauzele cardiace includ stenoza aortică și cardiomiopatia hipertrofică, ca și aritmiile sau tulburările de conducere. Sincopa cardiacă este deseori bruscă. Absența palpitațiilor nu exclude o aritmie. Hipotensiunea ortostatică, uneori agravată de medicamente, este și ea o cauză de sincopă, ca și unele mecanisme vasovagale (v. Cap. 8).

Oboseala este un simptom des întâlnit în bolile cardiace, însă este extrem de nespecific. Pacienții cu debit cardiac scăzut se plâng frecvent de oboseală.

TABELUL 2- 3 Cauzele cardiovasculare de durere toracică

Cauza	Localizarea	Caractere	Durata	Factori de agravare sau de ameliorare	Simptome și semne asociate
Angină	Regiune retrosternală, iradiază către sau poate fi localizată exclusiv la gât, mandibulă, epigastru, umăr sau braț - de regulă stâng	Presiune, arsură, gheară, greutate, indigestie	<2-10 min	Precipitată de efort, frig, stres emoțional; ameliorată de repaus sau nitroglicerină, angina atipică (Prinzmetal) poate apare fără relație cu efortul, deseori dimineața devreme	Z_4 sau suflu de disfuncție de pilieri în timpul durerii
Angină de repaus sau instabilă	Identic cu angina	Identic cu angina, dar poate fi mult mai severă	De obicei, <20 min	Identic cu angina, cu scăderea toleranței la efort sau în repaus	Identic cu angina, dar mai pronunțată. Poate apare insuficiență cardiacă tranzitorie
Infarct miocardic	Substernal și poate avea aceleași iradieri ca și în angină	Greutate, presiune, arsură, constricție	Debut brusc, 30 min sau mai mult, dar variabil	Neameliorată de repaus sau nitroglicerină	Dispnee, transpirații, slăbiciune, greață, vărsături
Pericardită	De regulă, începe presternal sau la apex și poate iradia spre gât sau umărul stâng; de obicei, mult mai localizată decât durerea din ischemia miocardică	Ascuțită, junghi, tăietură	Durează mai multe ore sau zile; poate fi fugace	Agravată de mișcările respiratorii profunde, mișcările de rotație a trunchiului sau poziția supină; alinată de poziția șezândă și aplecarea înainte	Frecătură pericardică
Disecția de aortă	Torace anterior; poate iradia în spate	Lancinantă, foarte intensă	Debut brusc, fără întrerupere	De obicei apare în cursul unei hipertensiuni sau în afecțiuni predispozante, ca sindromul Marfan	Suflu de insuficiență aortică, asimetrie a pulsului sau a presiunii arteriale; deficit neurologic

TABELUL 2- 4 Cauzele non-cardiace de durere toracică

Cauza	Localizarea	Caractere	Durata	Factori de agravare sau de ameliorare	Simptome şi semne asociate
Embolie pulmonară (adeseori, durerea este absentă)	Retrosternal sau la nivelul infarctului pulmonar	Pleuritică (în caz de apariție a infarctului pulmonar) sau de tip anginos	Debut brusc; minute până la <1 oră	Poate fi agravată de respirație	Dispnee, tahipnee, tahicardie; hipotensiune, semne de insuficiență ventriculară dreaptă acută şi hipertensiune pulmonară în caz de embolie mare; raluri, frecătură pleurală, hemoptizie în caz de infarct pulmonar
Hipertensiune pulmonară	Retrosternal	Presiune; compresie		Agravată de efort	Durere asociată de obicei cu dispnee; semne de hipertensiune pulmonară (vezi Tabelul 5-3)
Pneumonie cu pleurezie	Localizată la nivelul ariei afectate	Pleuritică localizată		Accentuată de respirație	Dispnee, tuse, febră; matitate la percuție, suflu tubar, raluri, eventual frecătură pleurală
Pneumotorax spontan	Unilateral	Ascuțită, bine localizată	Debut brusc, durată de mai multe ore	Accentuată de respirație	Dispnee, hipersonoritate pulmonară, scăderea amplitudinii sonore a respirației şi a vocii la nivelul plămânului afectat
Afecțiuni musculo-scheletice	Variabil	Ascuțit	Durată scurtă sau lungă	Accentuată de mişcări; anamneză de efort sau leziune musculară	Sensibilitate la presiune sau mişcări
Herpes zoster	Distribuție la nivelul unui dermatom		Prelungită	Nu există	Erupție veziculară în zona dureroasă
Reflux gastro-esofagian	Retrosternal, epigastric	Arsură, disconfort visceral	10-60 min	Agravată de mese copioase, clinostatism postprandial; remisă cu antiacide	Regurgitații acide
Ulcer peptic	Epigastric, retrosternal	Arsură viscerală, tăiere	Prelungită	Ameliorată de alimente şi antiacide	
Afecțiuni biliare	Epigastric, în cadranul superior drept	Viscerală	Prelungită	Poate fi spontană sau declanşată de mese	Poate apare sensibilitate la palpare în cadranul superior drept
Anxietate	Adeseori localizată precordial	Variabilă; adeseori, localizarea se deplasează	Variabilă; de obicei fugace	Situațional	Respirații profunde, oftat, adeseori sensibilitate la nivelul peretelui toracic

Edemele sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Edemele membrelor inferioare (sau ale regiunii sacrate la pacienții care stau la pat) sunt deseori un semn de insuficiență ventriculară dreaptă. Alte cauze de edeme periferice sunt sindromul nefrotic, ciroza hepatică şi insuficiența venoasă. *Edemele* periferice sunt mai mari la sfârşitul zilei şi pot scădea în cursul nopții când poziția ridicată a membrelor inferioare contribuie la resorbția fluidului. Lichidul acumulat în cavitatea peritoneală se numeşte *ascită* şi cel din cavitatea toracică *revărsat pleural*.

Revărsatul pleural din insuficiența cardiacă congestivă este în mod caracteristic mai accentuat pe dreapta. La pacienții care au edeme severe datorită insuficienței cardiace congestive poate apare ascită. Ascita este frecventă la pacienții cu pericardită constrictivă. Cauzele noncardiace de ascită, cum ar fi ciroza, sindromul nefrotic, tumorile peritoneale, trebuiesc excluse.

Tusea şi *hemoptizia* pot apare şi în bolile cardiace, însă diferențierea între cauzele cardiace şi cele pulmonare ale acestora poate fi dificilă. Tusea, de multe ori cu caracter ortostatic, poate fi primul simptom în caz de congestie pulmonară. Hemoptizia poate apare în insuficiența cardiacă congestivă şi este foarte frecventă la pacienții cu stenoză mitrală. Hemoptizia masivă în general nu este de natură cardiacă.

Nocturia, care apare ca urmare a resorbţiei edemelor peste noapte, este frecventă la pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Anorexia, meteorismul abdominal, jena în cadranul superior drept (datorită hepatomegaliei) şi scăderea ponderală sunt alte simptome ale insuficienţei cardiace avansate. Ocazional poate apare răguşeala, prin compresia nervului laringeu recurent de către un anevrism aortic, artera pulmonară dilatată sau atriul stâng mărit.

Anamneza trebuie să cuprindă întrebări despre bolile anterioare (ca reumatismul articular acut în copilărie) sau factori care pot predispune pacientul la boli cardiace. Femeile trebuie întrebate despre eventuale probleme apărute în timpul sarcinii, care reprezintă un factor de suprasolicitare a sistemului cardiovascular. Trebuie determinată prezenţa factorilor de risc pentru boala coronariană (v. Cap 7). Antecedentele familiale sunt importante deoarece anumite afecţiuni cardiace pot fi ereditare. De asemeni, este important de aflat dacă pacientul face vreun tratament medicamentos, întrucât anumite medicamente pot agrava sau simula simptomatologia cardiacă.

PRESIUNEA ARTERIALĂ ŞI PULSUL

Presiunea artrială se măsoară cu sfigmomanometrul. În timpul dezumflării lente a manşetei aparatului, umflată anterior până deasupra presiunii arteriale sistolice, în momentul în care presiunea manşetei scade sub presiunea arterială sistolică, apar sunete produse de intrarea intermitentă a sângelui în arteră (zgomotele Korotkoff). Pe măsură ce manşeta este dezumflată până la presiunea diastolică, zgomotele Korotkoff dispar, semnificând că sângele circulă acum în arteră atât în sistolă cât şi în diastolă. Această măsurătoare poate da rezultate false dacă manşeta nu are diametrul adecvat; o manşetă îngustă utilizată la un braţ obez dă valori mai mari decât cele reale, pe când o manşetă lată la un braţ foarte subţire dă valori mai mici decât cele reale. La astfel de pacienţi, presiunea arterială poate fi măsurată la antebraţ cu o manşetă obişnuită, examinatorul auscultând artera radială. Presiunea arterială trebuie măsurată şi la membrele inferioare, pentru a exclude coarctaţia de aortă ca şi cauză de hipertensiune. Presiunea arterială normală măsurată la membrul inferior este cu cca. 10 mm Hg mai mare decât cea măsurată la braţ.

Pulsul arterial poate fi palpat la arterele carotidă, axilară, brahială, radială, femurală, poplitee, a. dorsală a piciorului şi tibială posterioară. Pulsul carotidian este în relaţie strânsă cu presiunea aortică ca evoluţie cronologică şi formă şi oferă cele mai bune informaţii asupra funcţionării cordului (atâta timp cât nu există o boală locală carotidiană). Mai multe curbe reprezentative ale pulsului carotidian sunt prezentate în Figura 2-1.

Pulsul arterial este în mod normal simetric bilateral. Inegalităţile pot apare în ateroscleroza cronică sau diferite procese acute implicând circulaţia regională ca de ex. disecţia aortei, embolie periferică sau vasculite (boala Takayasu).

Palparea unui puls puternic la membrele superioare şi a unuia slab la membrele inferioare poate sugera coarctaţia aortei. Amplitudinea pulsului carotidian creşte în anemii, tirotoxicoză şi insuficienţa aortică datorită creşterii volumului-bătaie şi a ratei de ejecţie a ventriculului stâng. Amplitudinea pulsului carotidian scade (pulsus parvus) în condiţiile asociate cu scăderea volumului-bătaie al ventriculului stâng, de ex. insuficienţă miocardică, tahicardie, hipovolemie, stenoză mitrală severă, pericardită constrictivă. În insuficienţa miocardică severă poate apare pulsus alternans, adică puls arterial cu intensitate alternantă. Pulsus parvus et tardus se caracterizează prin amplitudine redusă, creştere lentă şi întârzierea vârfului curbei datorită unei stenoze aortice severe (vezi Figura 2-1). În plus, stenoza aortică severă se poate asocia cu freamăt carotidian,adică vibraţii carotidiene aspre, palpabile, asociate cu ejecţia. Pulsus parvus et tardus poate lipsi la pacienţii vârstnici c u stenoză aortică şi un sistem

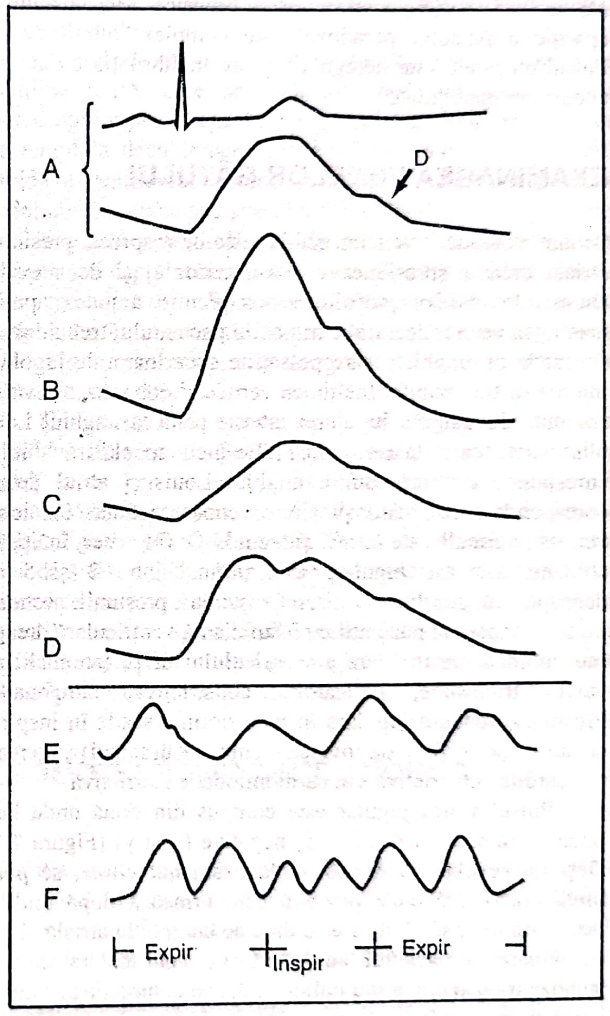


Figura 2-1

Carotidograme normale şi anormale. A. Înregistrare simultană a pulsului arterial şi a EKG. Unda dicrotă (D) apare imediat după închiderea valvei aortice. B. Presiune mare a pulsului în insuficienţa aortică. C. Pulsus parvus et tardus (amplitudine mică şi creştere lentă) în stenoza aortică. D. Puls bisferic cu două vârfuri sistolice, caracteristic în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă şi în insuficienţa aortică, mai ales dacă este prezentă şi stenoza aortică. E. Pulsus alternans, caracteristic pentru insuficienţa ventriculară stângă severă. F. Puls paradoxal (presiunea sistolică scade cu mai mult 10 mmHg în inspir), foarte caracteristic pentru tamponada cardiacă.

arterial rigid, necompliant, sau la pacienții cu insuficiență aortică concomitentă. În insuficiența aortică, pulsul are amplitudine mare și creștere rapidă (pulsul Corrigan). În insuficiența aortică severă cu sau fără stenoză aortică apare pulsul bisferic caracterizat prin existența a două vârfuri sistolice palpabile. Un astfel de puls apare și în cazul cardiomiopatiei obstructive hipertrofice (vez Figura 2-1). În aceste condiții, creșterea inițială rapidă este atenuată la mijlocul sistolei și urmată de un nou vârf sistolic tardiv reprezentând efortul ventriculului stâng de a expulza complet sângele.

Pulsul paradoxal se caracterizează prin scăderea mai mare decât normală (cu peste 10 mm Hg) a presiunii arteriale în inspir și apare în tamponada pericardică sau obstrucția de căi aeriene (BPOC acutizat, astm bronșic). Mecanismul de apariție a pulsului paradoxal este complex, multifactorial. Pulsul cu intensitate neregulată apare în fibrilația atrială sau alte aritmii neregulate.

EXAMINAREA VENELOR GÂTULUI

Scopul examinării venelor gâtului este de a aprecia presiunea atrială dreaptă (presiunea venoasă centrală) și de a evalua anomaliile undelor pulsului venos. Pentru a putea aprecia presiunea venoasă centrală, trunchiul pacientului trebuie să fie ridicat la un unghi în care pulsațiile superioare ale jugularei interne să fie vizibile. Înălțimea verticalei coborâte din vârful coloanei de sânge a jugularei interne până la unghiul Louis plus 5 cm (care, la cele mai multe înclinări ale trunchiului, corespunde distanței dintre unghiul Louis și atriul drept), corespunde aproximativ presiunii venoase actuale. Presiunea venoasă normală este între 5 și 9 cm H_2O. De aceea, înălțimea coloanei venoase jugulare este normal între 3 și 5 cm deasupra unghiului Louis. Creșterea presiunii venoase jugulare apare la pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă sau anomalii de umplere a ventriculului drept (anomalii ale valvei tricuspide, pericardită constrictivă, tamponadă). Presiunea venoasă jugulară în mod normal scade în inspir și crește în expir. Situația inversă (semnul Küssmaul) sugerează pericardită constrictivă sau cardiomiopatie restrictivă.

Pulsul venos jugular este compus din două unde largi pozitive (a și v) și două unde negative (x și y) (Figura 2-2). Deși nu se observă de obicei la examenul clinic, se poate înregistra o altă undă pozitivă care urmează după unda a, denumită unda c. Unda a este dată de contracția atrială și este accentuată la pacienții cu hipertrofie ventriculară dreaptă, stenoză tricuspidiană sau pulmonară, sau contracția atriului cu valva tricuspidă închisă ca în blocul AV complet (undă a "de tun"). Unde a de tun neregulate apar în disociația atrioventriculară. Unde a de tun regulate pot apare în caz de ritm joncțional sau ventricular cu conducere retrogradă la atrii sau în unele tahicardii supraventriculare (v. Cap. 8). Unda a lipsește în fibrilația atrială. Unda c se produce prin transmiterea presiunii de la valva tricuspidă închisă care este împinsă în sus în timpul sistolei ventriculului drept. Unda v este în mod normal mai mică decât unda a și se datorează întoarcerii sângelui din periferie la atriul drept în timpul sistolei ventriculare când valva tricuspidă este închisă. Unda v poate fi singura undă pozitivă vizibilă la pacienții cu fibrilație

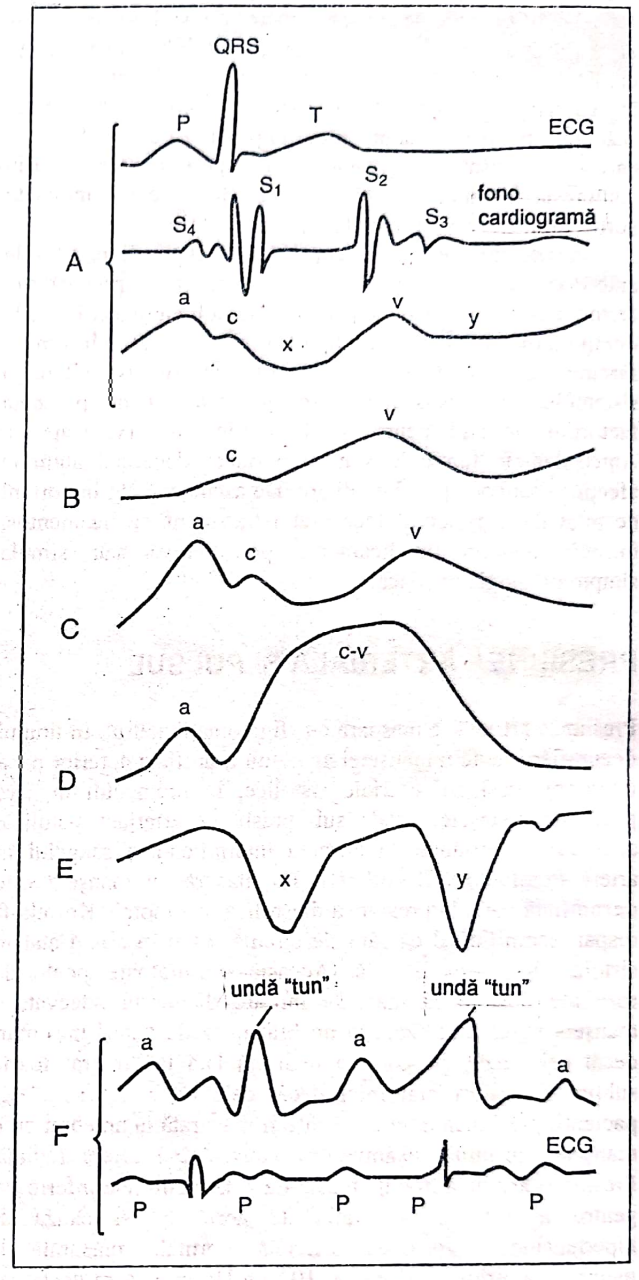


Figura 2-2

Jugulograme normale și anormale. A. Înregistrarea jugulogramei simultan cu electrocardiograma (EKG) și fonocardiograma. B. Dispariția undelor a în fibrilația atrială. C. Unde a mari în stenoza tricuspidiană. D. Unde c-w mari în insuficiența tricuspidiană. E. Deflexiuni rapide ale undelor x și y în pericardita constrictivă. F. Înregistra-rea jugulogramei simultan cu electrocardiograma în timpul blocului atrio-ventricular complet, evidențiind undele a de tun, care apar atunci când atriul se contractă cu valva tricuspidă închisă, în timpul sistolei ventriculare.

atrială. Regurgitarea tricuspidiană produce unde v largi cu atenuarea undelor x descendente.Unda descendentă y, reprezentând golirea atrială, este scăzută în stenoza tricuspidiană. Reducerea umplerii inimii drepte (ca în pericardita constrictivă sau cardiomiopatia restrictivă) produce un puls venos cu undele descendente x și y abrupte. Infarctul ventriculului drept poate de asemeni da unde y accentuate.

EXAMINAREA REGIUNII PRECORDIALE

Înainte de auscultație, regiunea precordială trebuie inspectată și palpată. Inspecția poate evidenția anomalii ale structurilor osoase (de ex. pectus excavatum) care pot împinge inima și modifica semnele fizice. Șocul apexian normal apare la începutul sistolei și este localizat pe o suprafață de aprox. 1 cm^2 în spațiul 4 sau 5 intercostal stâng, lângă linia medioclaviculară. Palparea precordială trebuie să înceapă cu punctul în care șocul apexian e maxim, apoi de-a lungul regiunii precordiale în căutare de șocuri anormale, sunete palpabile, triluri.

Mărirea de volum a ventriculului stâng produce un șoc apexian deplasat lateral și mai difuz decât normal. Dacă mărirea ventriculului este dată în primul rând de dilatația sa prin supraîncărcare de volum (de ex. regurgitarea aortică cronică), șocul apexian e de amplitudine mare sau hiperdinamic. Dacă mărirea e dată de supraîncărcarea de presiune (ca în stenoza aortică), șocul apexian este puternic și susținut. În stările cu supraîncărcare de presiune, cum ar fi stenoza aortică sau hipertensiunea arterială de durată, se poate palpa galopul S_4. Șocul apexian dublu este caracteristic cardiomiopatiei hipertrofice obstructive. Uneori, după un infarct miocardic recent, se poate palpa un șoc sistolic medial de șocul apexian, care probabil reprezintă o zonă de asinergie ventriculară stângă. O ridicătură parasternală stângă în general indică dilatația sau hipertrofia ventriculului drept. Se pot uneori palpa vibrațiile (trilurile) asociate cu suflurile valvulare sau din defectele congenitale, ca de ex. stenoza aortică sau defectul septal ventricular. Ocazional, închiderea valvei pulmonare (P_2) este foarte accentuată și palpabilă la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă. Retracția sistolică a șocului apexian este caracteristică pericarditei constrictive.

AUSCULTAȚIA CORDULUI

Pentru ca auscultația cordului să fie adecvată, atât pacientul cât și examinatorul trebuie să fie relaxați. Pentru sunetele de frecvență înaltă se utilizează diafragma stetoscopului, iar pentru sunetele de frecvență joasă se folosește clopotul. Diafragma se aplică pe torace cu presiune moderată, dar clopotul trebuie aplicat foarte ușor. Examinarea se face cu pacientul în diferite poziții. Suflul de insuficiență aortică și frecătura pericardică, de ex., se aud cel mai bine cu pacientul în poziție șezând și aplecat înainte, la sfârșitul expirului, ceea ce aduce inima cât se poate de aproape de peretele toracic. Ritmurile de galop apicale și murmurul de stenoză mitrală se aud cel mai bine cu pacientul în decubit lateral stâng. Clicul și suflul telesistolic din prolapsul de valvă mitrală se pot accentua în ortostatism. În unele cazuri, efectele respirației și ale unor manevre, ca de ex. manevra Valsalva, asupra zgomotelor cardiace, pot contribui la identificarea leziunilor care le produc.

Există patru zone (focare) majore de auscultație. Focarul aortic este situat în spațiul 2 intercostal chiar în dreapta sternului, iar focarul pulmonar în spațiul 2 intercostal în stânga sternului. Focarul tricuspidian se află în spațiul 4 intercostal în stânga sternului, iar focarul mitral este în zona șocului apexian. Aceste focare sunt orientative pentru auscultația fiecărei valve, dar există excepții și auscultația nu trebuie limitată numai la acestea.

Zgomotele cardiace normale sunt reprezentate de zgomotul unu (Z_1) și zgomotul doi (Z_2). Z_1 apare la începutul sistolei și este produs de închiderea valvelor mitrală și tricuspidiană. Închiderea valvelor aortică (A_2) și pulmonară (P_2) la sfârșitul sistolei produce Z_2. A_2 și P_2 apar aproape simultan la sfârșitul expirului. În inspir, crește întoarcerea venoasă la inima dreaptă prin scăderea presiunii intratoracice și scade întoarcerea la inima stângă prin creșterea capacitanței vasculare pulmonare. Aceste modificări întârzie P_2 și grăbesc ușor A_2, atfel încât A_2 și P_2 sunt separate în timp în inspir și se suprapun în expir. P_2 este în mod normal mai puțin intens decât A_2 și se aude cel mai bine în spațiul 2 intercostal la stânga sternului.

Ritmul de galop protodiastolic Z_3 este un sunet cu înălțime joasă, care se aude cel mai bine cu clopotul stetoscopului plasat ușor în zona șocului apexian, mai ales cu pacientul în decubit lateral stâng. Este produs de umplerea rapidă a ventriculului stâng la începutul diastolei și apare fiziologic la persoanele sub 20 de ani. Prezența sa la persoane mai în vârstă semnifică insuficiență ventriculară stângă sau dreaptă sau supraîncărcare de volum. Z_3 trebuie diferențiat de alte zgomote care apar la începutul diastolei (de ex. dedublarea Z_2, clacmentul de deschidere al mitralei, zgomotul produs de un mixom atrial stâng sau bătaia pericardică din pericardita constrictivă).

Un murmur de ejecție ușor, cu vârf protosistolic, în spațiul 2 intercostal stâng, poate fi auzit în mod normal la tineri și la persoanele cu stări hiperkinetice, ca anemii, tirotoxicoză, după efort, sarcină. Probabil este dat de ieșirea sângelui prin valva pulmonară. Suflurile diastolice nu sunt niciodată fiziologice. Uneori se pot ausculta sunete sistolo-diastolice la nivelul sistemului venos cervical ("venous hums"). Acestea dispar la schimbarea poziției sau la apăsarea ușoară a venei. Ele nu sunt patologice, dar trebuie diferențiate de suflurile sau zgomotele cardiace.

ZGOMOTELE CARDIACE ANORMALE (Fig. 2-3)

Variația intensității Z_1 poate avea importanță diagnostică (Tabelul 2-5). După un interval prea scurt, valvele mitrală și tricuspidă sunt larg deschise la începutul sistolei (Z_1 puternic), pe când după un interval prea lung ele sunt deja aproape închise la începutul sistolei (Z_1 slab). Z_1 poate varia ca intensitate la pacienții cu fibrilație atrială sau unele tipuri de bloc, când mitrala și tricuspida se află în grade diferite de închidere la începutul sistolei. Z_1 este puternic la pacienții cu stenoză mitrală și valvă relativ elastică (valva mitrală este larg deschisă la începutul ejecției ventriculare stângi). Dedublarea Z_1 are rareori semnificație diagnostică. Anomaliile Z_2 pot fi legate fie de durată sau momentul apariției, fie de intensitate (Tabelul 2-6; Tabelul 2-5). Z_2 unic este prezent în orice condiție în care intensitatea A_2 sau P_2 este mult diminuată. Dedublarea persistentă a Z_2 cu păstrarea variațiilor respiratorii apare când P_2 este întârziat, sau, mai rar, când A_2 apare prea devreme, ca la pacienții cu regurgitare mitrală sau defect septal ventricular.

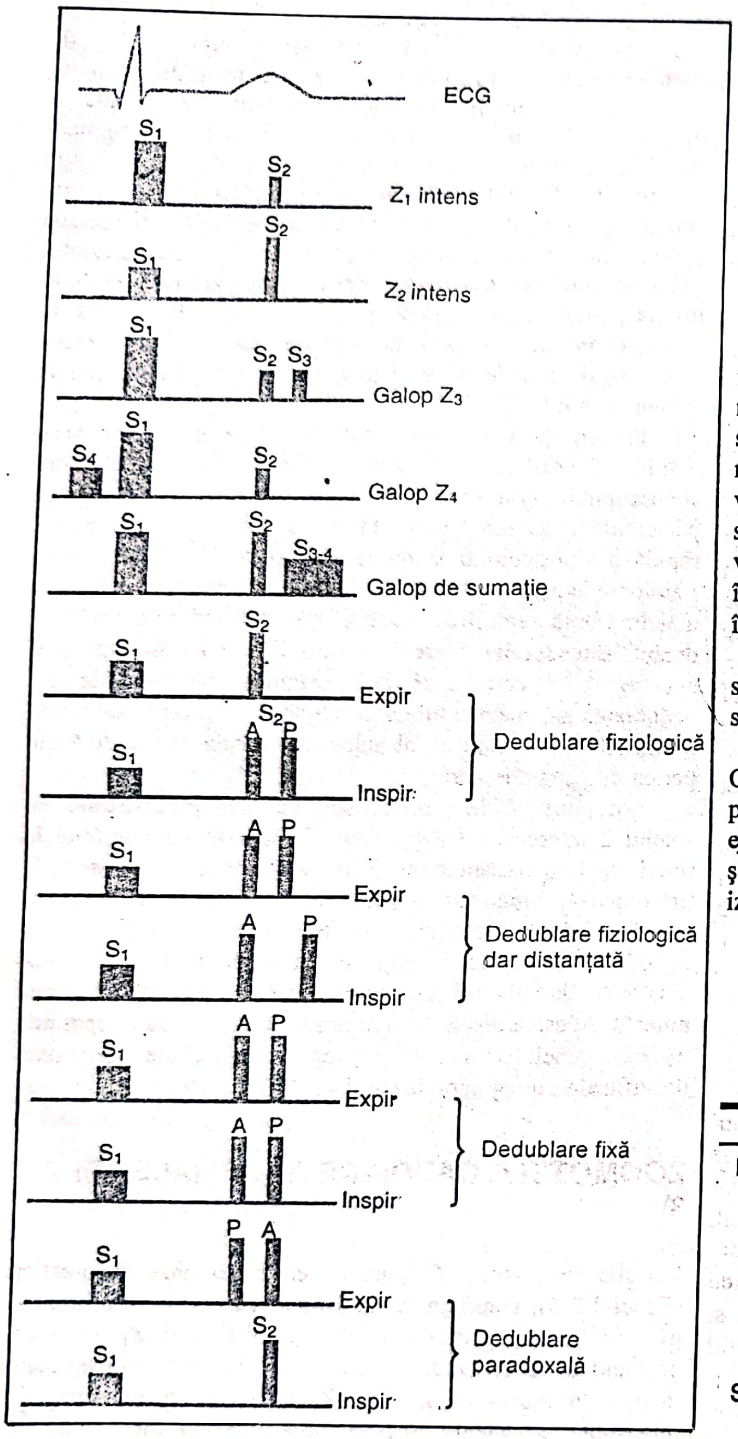


Figura 2-3

Anomaliile zgomotelor cardiace se referă la modificarea intensității, prezența unui ritm de galop sau dedublarea anormală a Z_2 cu respirația.

Dedublarea fixă a Z_2 este caracteristică defectului septal atrial sau leziunilor în care ventriculul drept nu-şi poate mări volumul-bătaie (de ex. Stenoza pulmonară severă). Dedublarea paradoxală a Z_2 (P_2 apare înintea A_2 în expir şi coincide cu A2 în inspir) este determinată de condițiile care produc întârzierea A_2. Exemple sunt blocul de ramură stângă şi stenoza aortică severă.

Zgomotul 4 sau galopul Z_4 apare în telediastolă, în timpul umplerii ventriculare prin contracția atrială. Z_4 este de regulă patologic şi este asociat cu scăderea complianței ventriculare (nu este un indiciu de disfuncție sistolică). Z_4 ventricular stâng este caracteristic în hipertensiune, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică şi infarct miocardic. Z_4 ventricular drept apare în hipertensiunea pulmonară şi stenoza pulmonară. Z_4 nu apare în fibrilația atrială. Un galop Z_4 tranzitor concomitent cu durere toracică este sugestiv pentru ischemia miocardică.

Un zgomot de umplere protodiastolic (galop Z_3) poate fi fiziologic la copii şi tineri (vezi mai sus), dar la adulți apare numai în caz de insuficiență ventriculară. El poate fi auzit în supraîncărcările de volum ca insuficiența cronică aortică sau mitrală, în care probabil că reprezintă un grad de disfuncție ventriculară stângă. Zgomotele de galop ventricular stâng nu se aud în prezența stenozei mitrale semnificative. Un Z_3 ventricular drept poate fi auzit la marginea stângă a sternului în partea inferioară sau uneori în epigastru şi se accentuează în inspir.

În caz de tahicardie, când galopul diastolic nu poate fi separat în zgomote distincte Z_3 şi Z_4, se numeşte galop de sumație şi are o cadență distinctă.

Valvele normale nu produc zgomote la deschidere. Oricum, o valvă aortică sau pulmonară anormală dar elastică poate produce un zgomot de deschidere denumit zgomot de ejecție sau clic (Figura 2-4). Zgomotele de ejecție sunt înalte şi apar devreme în sistolă, imediat după terminarea fazei izovolumetrice a contracției.

TABELUL 2- 5 Intensitatea anormală a zgomotelor cardiace

	S_1	A_2	P_2
Intens	Interval PR scurt Hipertensiune arterială sistemică	Stenoză mitrală cu valvă elastică Dilatație de aortă Coarctație de aortă	Hipertensiune pulmonară Perete toracic subțire
Slab	Interval PR lung Regurgitație mitrală Insuficiență ventriculară stângă Stenoză mitrală cu valvă rigidă Perete toracic gros	Stenoză aortică calcificată Regurgitație aortică	Stenoză pulmonară valvulară sau subvalvulară
Variabil	Fibrilație atrială Bloc atrio-ventricular		

TABELUL 2- 6 Dedublarea anormală a Z2

Z_2 unic	Dedublare distanțată a Z_2 cu variație respiratorie normală	Dedublare fixă a Z_2	Dedublare paradoxală a Z_2
Stenoză aortică Stenoză pulmonară Hipertensiune arterială sistemică Boală coronariană Orice condiție care poate duce la dedublare paradoxală de Z_2	Bloc de ramură dreaptă Pacemaker de ventricul stâng Stenoză pulmonară Embolie pulmonară Dilatație idiopatică de arteră pulmonară Regurgitare mitrală Defect septal ventricular	Defect septal atrial Disfuncție ventriculară stângă severă	Bloc de ramură stângă Pacemaker de ventricul drept Angină, infarct miocardic Stenoză aortică Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă Regurgitare aortică

Stenozele mai severe fac ca zgomotul de ejecție să apară mai devreme în sistolă, adică mai aproape de Z_1. Cauza apariției zgomotului de ejecție în hipertensiunea pulmonară sau sistemică nu este clară, dar probabil este legată de dilatația aortei sau arterei pulmonare. (Tabelul 2-8).

Clicurile mezo- sau telediastolice, deseori urmate de un suflu telesistolic, apar la pacienții cu prolaps de valvă mitrală. Acestea se crede că sunt date de punerea bruscă în tensiune a aparatului valvular mitral când valva prolabează. Clicurile pot fi unice sau multiple şi pot apare în orice moment al sistolei, deşi în general apar mai tardiv decât zgomotele de ejecție. Comportamentul acestor clicuri şi al suflurilor asociate în timpul manevrelor fiziologice este rezumat în Tabelul 2-7.

Valvele mitrală şi tricuspidă de asemeni nu produc zgomote la deschidere. Oricum, în stenoza mitrală sau tricuspidiană, când valva e încă elastică, se aude un zgomot de deschidere devreme în diastolă. Clacmentul de deschidere din stenoza mitrală apare mai devreme în diastolă, este mai înalt decât galopul Z3 şi este localizat oarecum medial de şocul apexian. În stenozele mai strânse, clacmentul de deschidere apare mai devreme, deci mai aproape de Z2; cu cât presiunea în atriul stâng este mai mare, cu atât valva se deschide mai devreme după începutul relaxării izovolumetrice. Clacmentul de deschidere dispare pe măsură ce valva AV stenotică se calcifică şi devine imobilă.

Vibranța pericardică este un sunet ce apare devreme în diastolă, uneori fiind greu de diferențiat de galopul Z3, care apare la pacienții cu pericardită constrictivă. Alt zgomot patologic care apare la începutul diastolei este aşa-numitul "tumor plop" care apare în mixomul atrial.

SUFLURILE CARDIACE PATOLOGICE

Suflurile cardiace sunt vibrații de durată mai lungă decât zgomotele cardiace şi sunt date de curgerea turbulentă a fluxului sanguin (vezi Figura 2-4). Deseori, turbulența rezultă din curgerea sângelui prin valve anormale (vezi Figura 2-4), dar creşterea fluxului prin valve structural normale poate şi ea da naştere la sufluri. Suflurile pot fi sistolice sau diastolice, şi intensitatea lor este gradată (Tab. 2-8). Lungimea suflului şi iradierea lui (de ex. în spate, gât, axilă sau alte focare de auscultație decât cele ale valvei implicate) trebuiesc descrise împreună cu calitatea suflului (de ex. suflant, aspru, uruitor, muzical, înalt sau grav).

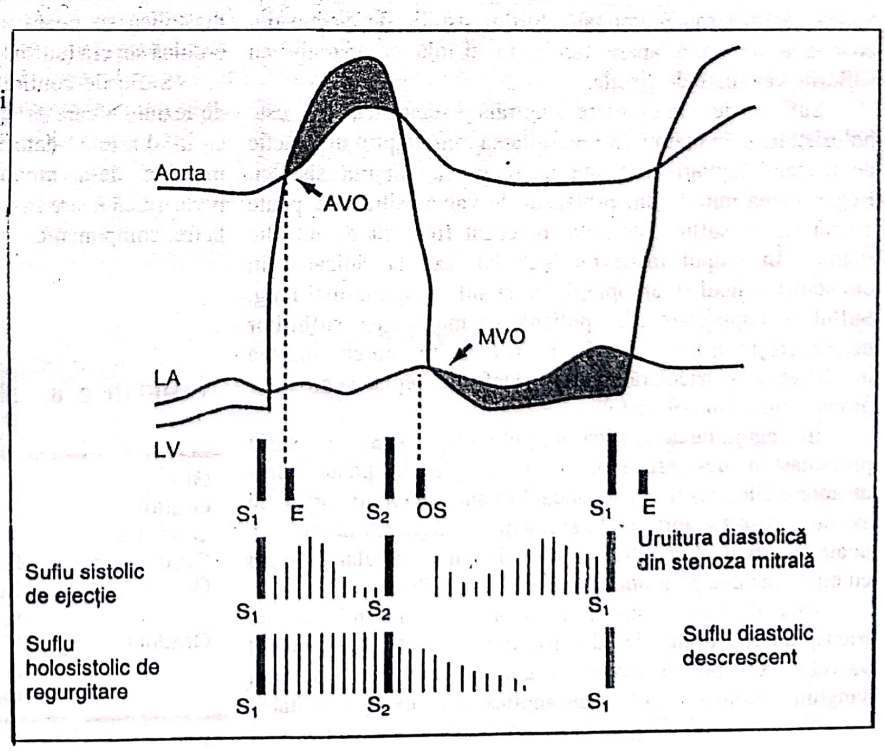


Figura 2-4

Zgomotele cardiace anormale şi suflurile din disfuncțiile valvulare reprezentate simultan cu presiunile din atriul stâng (AS), ventriculul stâng (VS) şi aortă (Ao). DVAo= deschiderea valvei aortice. E=clic de ejecție al valvei aortice. DVM=deschiderea valvei mitrale. CDM =clacmentul de deschidere al valvei mitrale. Ariile închise la culoare reprezintă gradientele presionale transvalvulare aortice în timpul sistolei sau transvalvulare mitrale în timpul diastolei, caracteristice stenozei aortice, respectiv stenozei mitrale

TABELUL 2- 7 Efectele manevrelor fiziologice asupra evenimentelor auscultatorii

Manevra	Efecte fiziologice principale	Modificări auscultatorii utile
Respirație	↑Întoarcerea venoasă în inspir	↑ suflurile cardiace și galopurile cu dedublarea inspiratorie a Z2 (Tabelul 2-6)
Valsalva (inițial ↑PA, faza I; urmată de ↓PA, faza a II-a)	↓PA, (întoarcerea venoasă, ↓dimensiunea VS (faza a II-a)	↓ CMHO ↓ SA, IM În PVM clic mai precoce în sistolă, suflu prelungit
Ortostatism	↓ Întoarcerea venoasă ↓ dimensiunile VS	↓ CMHO ↓ SA, IM în PVM clic mai precoce în sistolă,suflu prelungit
Poziție ghemuită, stând pe vine	↑ Întoarcerea venoasă ↑ Rezistența vasculară sistemică ↑ dimensiunile VS	↑ SA, IM, IA ↓ CMHO în PVM clic tardiv, suflu mai scurt
Efort izometric	↑ Presiunea arterială ↑ Debitul cardiac	↑ Galopurile ↑ IM, IA, SM ↓ SA, CMHO
Post ES sau după un interval RR prelungit	↑ Umplerea ventriculară ↑contractilitatea	↑ SA Modificări minime în IM
Nitrat de amil	↓ Presiunea arterială ↑ Debitul cardiac ↓ Dimensiunile VS	în PVM clic mai precoce în sistolă, suflu prelungit ↑ CMHO, SA, SM ↓ IA, IM, suflul Austin-Flint
Fenilefrină	↑ Presiunea arterială ↓ Debitul cardiac ↑ dimensiunile VS	↑ IM, IA ↓ SA, CMHO în PVM clic tardiv, suflu mai scurt

↑ = crește în intensitate; ↓ = scade în intensitate; IA = insuficiență aortică; SA = stenoză aortică; PA = presiune arterială; CMHO = cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; VS = ventriculul stâng; IM = insuficiență mitrală; SM = stenoză mitrală; PVM = prolaps de valvă mitrală; ES = extrasistolă.

Suflurile sistolice de ejecție sunt generate fie de anomaliile valvulare, fie de creșterea fluxului sanguin prin valvele aortică sau pulmonară. Suflul sistolic de ejecție din coarctația de aortă apare tardiv în sistolă comparativ cu suflurile valvulare de ejecție.

Suflul de regurgitare mitrală semnificativă este holosistolic și în platou. În regurgitarea mitrală prin disfuncție de mușchi papilari se poate restrânge la sfîrșitul sistolei. Regurgitarea mitrală din prolapsul de valvă mitrală se poate asocia cu un suflu telesistolic precedat frecvent de un clic sistolic. În timpul manevrei Valsalva sau la ridicarea în ortostatism clicul se apropie de Z_1 și suflul devine mai lung. Suflul de regurgitare tricuspidiană, ca majoritatea suflurilor drepte, crește în intensitate în inspir (cât timp nu se asociază insuficiența ventriculară dreaptă). Defectul septal ventricular produce un suflu holosistolic.

În regurgitarea aortică și pulmonară apare un suflu protodiastolic descrescendo. Regurgitarea aortică poate fi dată de anomaliile valvei sau secundară dilatării inelului aortic (de ex. după disecția aortei). De asemeni, regurgitarea pulmonară poate fi valvulară sau prin dilatația inelului valvular asociată cu hipertensiune pulmonară (suflul Graham Steell).

Deși de obicei sunt consecința stenozelor mitrale sau tricuspidiene, uruiturile de frecvență joasă de-a lungul valvelor AV pot fi auzite în condițiile creșterii fluxului sanguin printr-o valvă nonstenotică (de ex. regurgitarea tricuspidiană sau defectul septal atrial), sau în caz de obstrucție nonvalvulară a fluxului (mixom atrial). O uruitură diastolică se poate auzi la pacienții cu insuficiență aortică cronică severă (suflul Austin Flint; vezi Capitolul 6).

Suflurile continui ("sufluri de mașinărie") sunt generate de leziunile care produc turbulența fluxului atât în sistolă cât și în diastolă, datorită unui gradient de presiune care se menține de-a lungul întregului ciclu cardiac. Frecătura pericardică apare în pericardite. Este un sunet având una până la trei componente.

TABELUL 2- 8 Sistemul de gradare a intensității suflurilor

Gradul 1	Suflu abia perceptibil
Gradul 2	Suflu de intensitate medie
Gradul 3	Suflu intens, dar fără freamăt
Gradul 4	Suflu intens cu freamăt
Gradul 5	Suflu foarte intens, dar care se aude cu stetoscopul aplicat pe torace
Gradul 6	Suflu extrem de intens, se aude fără a fi necesară aplicarea stetoscopului pe torace

TABELUL 2- 9 Clasificarea suflurilor cardiace

Tipul	Descrierea	Leziunile caracteristice
Ejecție	Sistolic Crescendo-descrescendo Frecvent aspru	Stenoză aortică valvulară, supravalvulară și subvalvulară Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă Stenoza pulmonară Dilatația aortei sau arterei pulmonare Valvă aortică malformată, dar neobstructivă ↑ fluxului transvalvular (de ex. insuficiență aortică, stări hiperkinetice, defect septal atrial, suflu fiziologic
Holosistolic	Se întinde pe tot parcursul sistolei, relativ uniform ca intensitate	Insuficiență mitrală Insuficiență tricuspidiană Defect septal ventricular
Telesistolic	Debut și durată variabile, deseori precedat de un clic (dar nu de ejecție)	Prolaps de valvă mitrală
Diastolic descrescendo	Începe cu A_2 sau P_2 Descrescendo cu durată variabilă Deseori cu tonalitate înaltă, aspirativ	Insuficiență aortică Insuficiență pulmonară
Mezodiastolic	Începe după Z_2, deseori precedat de un clacment Tonalitate joasă, "uruitor", se aude cel mai bine cu clopotul stetoscopului La efort sau în decubit lateral stâng Mai intens în protodiastolă și în timpul contracției atriale (accentuare presistolică)	Stenoză mitrală Stenoză tricuspidiană ↑ fluxului transvalvular prin valvele AV: Insuficiență tricuspidiană Insuficiență mitrală Defect septal atrial Mixom atrial Suflu Austin-Flint
Continuu	Componentă atât sistolică cât și diastolică (sufluri de "mașinărie")	Persistența canalului arterial Fistulă AV coronariană Ruptura anevrismului de sinus Valsalva în atriu

AV= atrioventricular

Dacă toate cele trei componente sunt prezente, una apare în timpul sistolei atriale, una în timpul sistolei ventriculare și una în timpul umplerii rapide ventriculare în protodiastolă. Frecătura pericardică se aude cel mai bine de-a lungul marginii stângi a sternului, cu pacientul aplecat înainte ținându-și respirația la sfârșitul expirului. Deseori se aude numai o singură componentă sistolică, ceea ce se poate confunda cu un suflu sistolic. Frecătura pleuropericardică implică nu numai pericardul, ci și pleura, și variază cu respirația. Suflurile sistolice de regulă se împart în sufluri de ejecție sau holosistolice (Tabelul 2-9).

ZGOMOTELE PRODUSE DE PROTEZELE VALVULARE

Valvele metalice cu bilă (de ex. valvele Starr-Edwards) produc zgomote de deschidere și închidere puternice, metalice, care se aud și fără stetoscop. Valvele în formă de disc (de ex. valva Bjork-Shiley) produc un zgomot metalic de închidere, dar la deschidere produc numai un sunet foarte slab. Valvele de porc pot să nu producă zgomote anormale, deși o protezare a mitralei cu o valvă de porc produce uneori clacment de deschidere și o uruitură diastolică ușoară. Deoarece există un gradient de-a lungul oricărei valve artificiale, apare un suflu sistolic la valva aortică protezată și o uruitură diastolică ușoară la valva mitrală protezată.

BIBLIOGRAFIE

Lembo NJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH, O'Rourke RA:Bedside diagnosis of systolic murmurs. N Engl J Med 1988; 318:1572-1578.

Perloff JK: Physical Examination of the Heart and Circulation. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

Tavel ME: Clinical Phonocardiography and External Pulse Recording. 4 th ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1985.

3

Investigaţii şi proceduri speciale la pacienţii cu boli cardiovasculare

RADIOGRAFIA CARDIACĂ

Radiografia toracică postero-anterioară şi laterală de rutină poate oferi informaţii despre dimensiunile şi conturul cordului (Fig. 3-1) şi despre starea vascularizaţiei pulmonare. Cardiomegalia este suspectată atunci când diametrul transvers maxim al siluetei cardiace este mai mare decât jumătate din diametrul transvers maxim al cutiei toracice. Această apreciere poate fi greşită în anumite cazuri (poziţii vicioase ale corpului, anomalii de poziţie ale inimii). Ea este chiar şi mai puţin exactă în cazul filmelor anteroposterioare (de ex. cele efectuate cu aparat portabil) datorită fenomenului de magnificare prin divergenţa razelor. Dimensiunile camerelor cordului şi pezenţa lichidului pericardic sunt mai corect apreciate prin alte tehnici imagistice, cum ar fi ecocardiografia. Conturul siluetei cardiace la radiografia toracică poate sugera dilataţia camerelor. De ex. dilataţia atrială stângă apare pe filmul lateral ca o proeminenţă superioară şi posterioară, care împinge bronhia stângă. Dilataţia auriculului atrial stâng, ca în stenoza mitrală, produce pe filmul postero-anterior convexitatea conturului sub artera pulmonară şi rectidudinea conturului cardiac stâng. De asemeni, poate apare imaginea de dublu contur. Dilataţia ventriculului stâng împinge apexul în jos, lateral şi chiar posterior. Creşterea presiunii venoase pulmonare, de ex. în insuficienţa inimii stângi, duce la dilatarea venelor pulmonare şi redistribuţia fluxului sanguin, astfel încât vasele lobilor superiori apar mai vizibile. Odată cu agravarea congestiei, edemul interstiţial produce voalarea vaselor hilare şi liniile Kerley B (accentuarea demarcaţiilor orizontale ale lobilor inferiori). Dacă presiunea venoasă pulmonară creşte în continuare, apare transudarea lichidiană în alveole şi edemul pulmonar. Edemul pulmonar de cauză cardiacă afectează iniţial de predilecţie cele două treimi interne ale plămânilor, dând aspectul de "fluture" sau "aripă de liliac".

Hipertensiunea arterială pulmonară semnificativă duce în mod caracteristic la dilataţia disproporţionată a arterelor pulmonare proximale. Creşterea fluxului arterial pulmonar în condiţii de rezistenţă vasculară normală, ca în defectul septal atrial necomplicat, duce la dilataţia atât a arterelor pulmonare proximale cât şi a celor distale.

Fluoroscopia sau filmele toracice simple pot evidenţia calcificări valvulare, ale coronarelor, pericardului sau aortei. Alte tehnici, cum ar fi tomografia computerizată (TC) toracică, dau informaţii mai precise cu privire la calcificările coronarelor sau pericardului. Fluoroscopia cardiacă poate fi utilizată şi pentru a aprecia dacă o proteză valvulară de tip disc înclinat se deschide şi se închide corespunzător.

Semnale radiologice specifice afecţiunilor congenitale şi valvulare sunt prezentate la capitolele respective.

ELECTROCARDIOGRAFIA

Scopul acestui text nu este de a prezenta pe larg electrocardiografia, de aceea sunt reamintite doar câteva principii de bază. Electrocardiograma normală (EKG) este produsă prin înregistrarea cu ajutorul unor electrozi cutanaţi a activităţii electrice a inimii. În **Fig. 3-2** este reprezentată diagrama unui complex EKG. Axa verticală reprezintă amplitudinea în milivolţi (10 mm = 1 mV). Axa orizontală reprezintă timpul (5 mm = 0,20 secunde, 1 mm = 0,04 secunde). Viteza de rulare a hârtiei în EKG de rutină este de 25 mm/sec. Frecvenţa cordului se poate afla măsurându-se distanţa între două complexe (intervalul R-R) în milimetri şi împărţind-o la 1500.

Prima deflexiune a EKG, de amplitudine relativ mică şi frecvenţă joasă, este unda P, care reprezintă depolarizarea atrială. Porţiunea izoelectrică dintre unda P şi următoarea deflexiune rapidă, complexul QRS, este denumită interval PR. Intervalul PR se măsoară de la începutul undei P până la începutul complexului QRS şi durează în mod normal 0,12 - 0,20 secunde. Intervalul PR reprezintă timpul necesar impulsului electric pentru a ajunge la miocardul ventricular şi normal se datorează în mare parte conducerii prin zona nodală atrioventriculară. Un interval PR mai mare de 0,20 sec se numeşte bloc AV de gradul I.

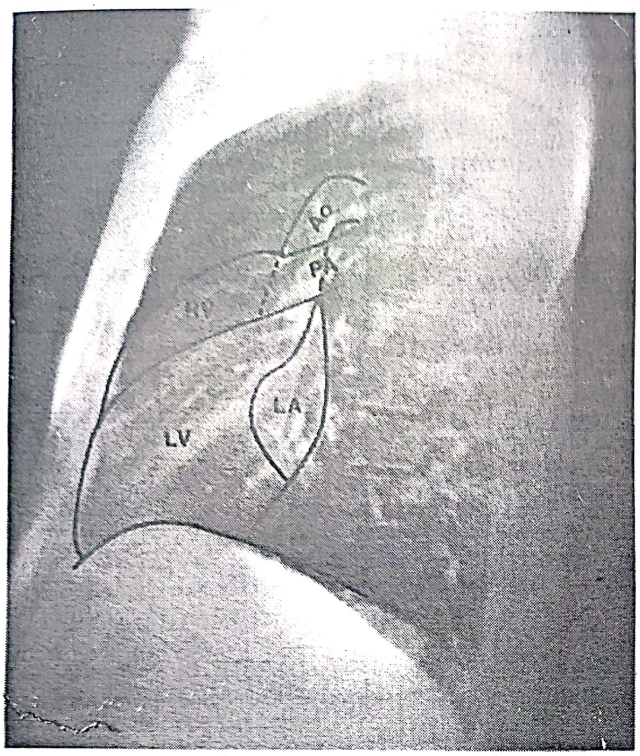


Figura 3- 1

Ilustrarea schematică a părţilor componente ale inimii, ale căror contururi pot fi identificate pe radiografia toracică standard. Ao = aorta; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; PA = artera pulmonară; RV = ventriculul drept.

Deflexiunea rapidă, de amplitudine mare, care urmează după intervalul PR, se numeşte complex QRS şi reprezintă depolarizarea ventriculară. Repolarizarea atrială de obicei nu este vizibilă pe EKG deoarece unda are amplitudine mică şi frecvenţă joasă şi are loc aproape simultan cu depolarizarea ventriculară. Depolarizarea ventriculară începe la nivelul septului, de la stânga la dreapta. În continuare, masa miocardului ventricular este activată, urmată în cele din urmă de depolarizarea regiunii superioare a bazei inimii. Prima deflexiune negativă a complexului QRS se numeşte unda Q; prima deflexiune pozitivă se numeşte undă R; dacă după unda R urmează o altă deflexiune negativă, ea este numită undă S. O deflexiune pozitivă ce urmează după unda S se numeşte undă R'. Durata de la debutul complexului QRS până la sfârşitul acestuia este intervalul QRS şi este în mod normal mai mică de 0,10 secunde. Pentru a sugera amplitudinea relativă a undelor complexului QRS se utilizează literele mari sau mici. De exemplu, qRs înseamnă o undă Q mică, undă R mare şi undă S mică. Porţiunea izoelectrică a EKG ce urmează după complexul QRS este segmentul ST, urmat de o deflexiune de frecvenţă joasă, unda T, care reprezintă repolarizarea ventriculară. Intervalul QT se măsoară de la începutul complexului QRS până la sfârşitul undei T. Intervalul QT este o măsură a refractarităţii miocardului ventricular şi variază cu frecvenţa cordului, scăzând pe măsură ce frecvenţa creşte. Intervalul QT este de regulă între 0,35 şi 0,44 secunde pentru o frecvenţă a cordului între 60 şi 100 bătăi/minut. Se poate estima un interval QT corectat (normal sub 0,46 secunde la bărbaţi şi 0,47 secunde la femei) prin formula Bazett: $QT_C = QT / \sqrt{RR}$ (toate valorile fiind exprimate în secunde). La unii pacienţi, apare o deflexiune largă, de amplitudine mică, după unda T, numită unda U. Geneza undei U nu este clară. Joncţiunea între QRS şi segmentul ST este punctul J.

Activitatea electrică miocardică poate fi reprezentată printr-un vector, care are atât mărime cât şi direcţie, în orice moment al ciclului cardiac. Un vector care se îndreaptă spre un electrod explorator al electrocardiografului va duce la înregistrarea unei deflexiuni pozitive (deasupra liniei izoelectrice) în acea derivaţie. Un vector care se îndepărtează de electrodul explorator va duce la înregistrarea unei deflexiuni negative(sub linia izoelectrică) în acea derivaţie. Vectorul QRS mediu în timpul depolarizării se numeşte axa electrică a inimii şi ea poate fi calculată utilizând EKG de suprafaţă. Figura 3-3 ilustrează triunghiul Einthoven şi polaritatea fiecăreia din cele şase derivaţii ale membrelor din EKG standard.

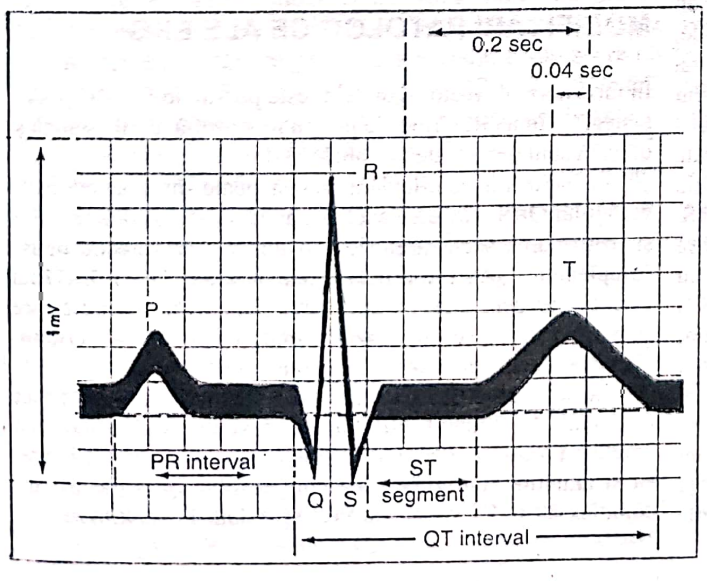


Figura 3- 2

Complex electrocardiografic (EKG) normal cu denumirea undelor şi intervalelor

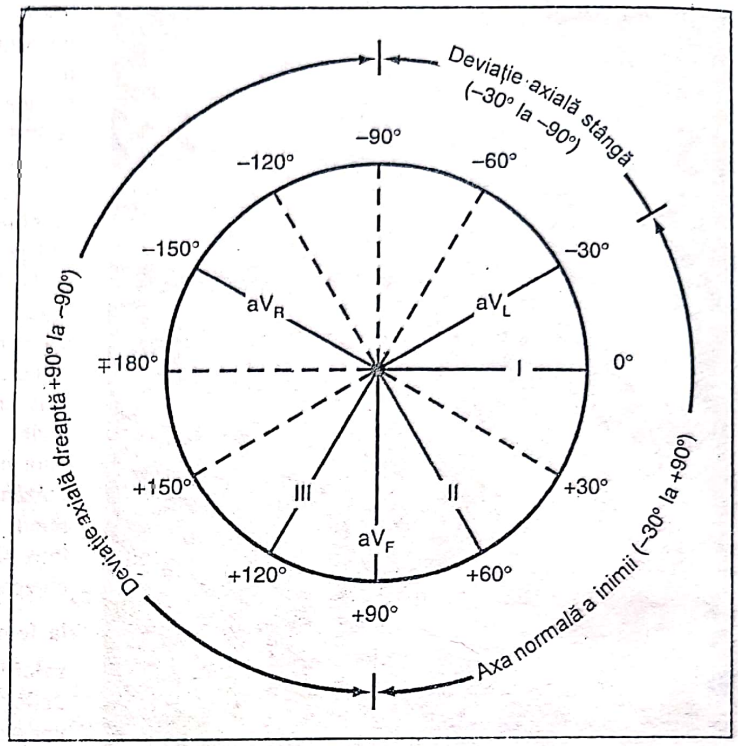


Figura 3- 3

Sistemul hexaxial de reprezentare pentru determinarea axei în plan frontal, indicând valorile pentru deviațiile stângi și drepte ale axei QRS.

Electrozii sunt conectați la brațul stâng, brațul drept și piciorul stâng (piciorul drept reprezentând legătura cu pământul). Derivația I (DI) înregistrează diferența de potențial între brațul stâng și cel drept (brațul stâng fiind pozitiv); derivația II (DII), diferența de potențial între brațul drept și piciorul stâng (piciorul stâng fiind pozitiv); derivația III (DIII), diferența de potențial între brațul stâng și piciorul stâng (piciorul stâng fiind pozitiv). Asemănător, derivațiile unipolare (sau amplificate, *augmented*) ale membrelor aVL, aVR și aVF sunt pozitive către brațul stâng, brațul drept și, respectiv, piciorul stâng. Acestea sunt derivații unipolare, ceea ce înseamnă că ele măsoară diferența de potențial între fiecare din membre și un punct central. Aceste șase derivații împreună descriu un cerc complet în plan frontal, la intervale de 30 grade. Utilizând acest sistem de referință hexaxial, se poate estima axa frontală a oricărui vector cardiac. Vectorul QRS mediu este normal între - 30 grade și + 90 grade. Devierea axei QRS în sens antiorar peste - 30 grade se numește deviere axială stângă, iar cea în sens orar peste + 90 grade, deviere axială dreaptă. Axa undei T este apropiată ca oriebtare de axa QRS, normal între 30 și 45 grade. Derivațiile în care apar complexe QRS mari, pozitive sau negative, sunt în general paralele cu axa medie QRS; derivațiile în care QRS este izoelectric sau are deflexiunile pozitive egale cu cele negative, sunt perpendiculare pe axa QRS. În plus față de cele șase derivații în plan frontal, există încă șase derivații precordiale standard, notate cu V1 - V6, care sunt derivații unipolare plasate pe peretele toracic anterior. Derivațiile precordiale sunt considerate pozitive, existând un punct central de referință care servește ca pol negativ (unipolare). Derivațiile V1 și, într-o oarecare măsură, V2 sunt aproape de ventriculul drept și septul interventricular; derivațiile V4, V5 și V6 sunt aproape de peretele anterolateral al ventriculului stâng. Derivația V1 are în mod normal o undă R mică și o undă S mare, derivațiile V3 și V4 au unde R și S egale, iar derivațiile V5 și V6 au unda R mare și unda S mică, deseori precedată de o undă Q mică, reflectând predominanța normală a ventriculului stâng la adult.

Vectocardiograma este înregistrarea bidimensională a curbei vectorilor generați de depolarizarea atrială și ventriculară, și este rar utilizată în prezent.

MODIFICĂRI PATOLOGICE ALE EKG

În mod normal, vectorul undei P este pozitiv în DI, DII și aVF și negativ în aVR. Criteriile pentru hipertrofia atrială stângă și dreaptă sunt prezentate în Tabelul 3-1.

Hipertrofia ventriculară stângă poate duce la creșterea voltajului QRS, devierea axei la stânga, creșterea duratei QRS și denivelarea segmentului ST și undei T în direcție opusă complexului QRS (modificări secundare ale ST-T). EKG nu este foarte sensibilă în detectarea hipertrofiei ventriculare stângi, de aceea se utilizează anumite combinații de criterii; un exemplu este prezentat în Tabelul 3-1.

Modificările EKG în hipertrofia ventriculară dreaptă sunt prezentate în Tabelul 3-1. Gradul devierii axiale drepte se corelează întrucâtva cu gradul hipertrofiei ventriculare drepte, ca și anumite configurații ale complexului QRS (de ex. un complex qR în V1 se asociază cu o presiune în ventriculul

TABELUL 3- 1 Modificările EKG din hipertrofiile cavităților cardiace

Hipertrofia atrială stângă
- Durata undei P ≥ 0,12 secunde
- Unda P bifidă în DI și DII (P mitral)
- Unda P bifazică în V1, cu componenta terminală negativă, largă și adâncă
- Axa undei P deviată la stânga (între +45 și -30 grade)

Hipertrofia atrială dreaptă
- Durata unde P ≤ 0,11 secunde
- Unde P înalte, ascuțite, cu amplitudine ≥ 2,5 mm în derivațiile DII, DIII sau aVF (P pulmonar)
- Axa undei P deviată la dreapta (≥ +70 grade)

Hipertrofia ventriculară stângă
- Criterii de voltaj:
  - Unda R sau unda S în derivațiile membrelor ≥ 20 mm
  - Unda S în V1, V2 sau V3 ≥ 30 mm
  - Unda R în V4, V5 sau V6 ≥ 30 mm
- Subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T în derivațiile laterale (aspect de forțare, "strain pattern"); mai fidel în absența tratamentului digitalic
- Deviație axială stângă la -30 grade sau mai mult
- Durata QRS ≥ 0,09 secunde
- Hipertrofie atrială stângă
- Timpul de apariție a deflexiunii intrinsecoide (timpul de la începutul complexului QRS până la vârful undei R) ≥ 0,05 secunde în V5 sau V6

Hipertrofia ventriculară dreaptă
- Unde R înalte în precordialele drepte și unde S adânci în precordialele stângi (raportul R/S ≥ 1,0 în V1)
- Durata QRS normală (dacă nu există bloc de ramură dreaptă)
- Deviație axială dreaptă
- Aspect de forțare ("strain") al ST-T în precordialele drepte

Deflexiune intrinsecoidă tardivă în V_1 sau V_2

drept mai mare decât cea din ventriculul stâng). Embolia pulmonară acută poate da modificări EKG tranzitorii și nespecifice. Acestea includ anomalii atriale drepte, deviere axială dreaptă cu rotație orară, bloc incomplet sau complet de ramură dreaptă, Unde S în derivațiile DI, DII, DIII (S1 S2 S3) și inversarea undei T în derivațiile precordialedrepte. Pot apare aritmii atriale.

Manifestările EKG ale bolii pulmonare cronice obstructive se datorează modificărilor volumelor pulmonare și hipertrofiei ventriculare drepte. Frecvent apar anomalii atriale drepte, deviere axială dreaptă și rotație orară. Poate apare un pattern de tip S1 S2 S3, iar voltajul QRS poate fi redus. Uneori apar și modificări de hipertrofie ventriculară dreaptă.

Fasciculul His se divide în ramurile stângă și dreaptă. Întârzierea sau blocarea conducerii în una dintre aceste ramuri dă modificări EKG caracteristice (Fig. 3-4, Tabelul 3-2). În fiecare din aceste condiții, durata complexului QRS este de 0,12 secunde sau mai mare. Blocul de ramură stângă este deseori un indicator al unei afecțiuni cardiace organice. În cazul blocului de ramură stângă activarea septală inițială nu se face normal, de aceea detectarea infarctului miocardic prin prezența undelor Q în primele 0,04 secunde ale QRS este imposibilă. De asemeni, hipertrofia ventriculară stângă nu poate fi diagnosticată în prezența blocului de ramură stângă.

Blocul de ramură dreaptă poate apare în afecțiuni cardiace organice, dar uneori se poate întâlni și pe cord aparent normal. Ventriculul drept este activat cu întârziere, ceea ce duce la apariția unui vector QRS terminal îndreptat către dreapta și anterior. Activarea ventriculară inițială este normală (activarea septului se face normal de la ramura stângă), ceea ce face posibilă diagnosticarea infarctului de miocard în prezența blocului de ramură dreaptă.

Foarte frecvent, ramura stângă a fasciculului His se împarte în două fascicule, anterior stâng (superior) și posterior stâng (inferior). Întârzierea conducerii în oricare din aceste fascicule se numește hemibloc sau bloc fascicular și modifică secvența depolarizării ventriculare stângi, ceea ce se reflectă în devierea frontală a axei. Fasciculul anterior stâng este mai mic și mai bine individualizat decât fasciculul posterior stâng, de aceea hemiblocul anterior stâng este mult mai frecvent întâlnit decât cel posterior stâng; de fapt, hemiblocul posterior stâng este foarte rar neacompaniat de un bloc de ramură dreaptă concomitent. Criteriile EKG pentru diagnosticarea blocurilor fasciculare stângi sunt prezentate în Tabelul 3-3. Termenul de bloc bifascicular se referă la un bloc de ramură dreaptă asociat cu bloc fascicular anterior sau posterior stâng. Dacă conducerea imoulsurilor întârzie sau este blocată la nivelul tuturor celor trei fascicule, este vorba despre un bloc trifascicular (de ex. bloc de ramură alternant, bloc de ramură stângă cu bloc AV de gr. I infrahisian sau bloc infrahisian complet).

Sindroamele de preexcitație sunt discutate în Capitolul 8.

EKG este deosebit de utilă în evaluarea pacienților cu boală coronariană ischemică (vezi Capitolul 7). Ischemia se poate exprima prin subdenivelarea sau aplatizarea cu cel puțin 1 mm a segmentului ST, care este modificarea ischemică clasică a segmentului ST care apare la proba de efort. Inversarea undei T cu sau fără subdenivelarea ST poate fi, de asemeni, un semn de ischemie. Subdenivelarea ST și modificările undei T nu sunt specifice și trebuiesc corelate cu contextul clinic. Pe de altă parte, supradenivelarea segmentului ST este mult mai specifică, implicând un spectru relativ îngust de diagnostice diferențiale. Supradenivelarea localizată a ST (curent de leziune) apare în ischemia severă, de regulă transmurală (Fig. 3-5) și poate însoți infarctul miocardic acut (deși diagnosticul de infarct necesită prezența ulterioară a undelor Q patologice sau a modificărilor enzimatice). În derivațiile opuse celor în care apare curentul de leziune există deseori subdenivelarea ST (modificări reciproce). Angina de tip Prinzmetal, prin spasmul arterei coronare, se poate manifesta EKG printr-un curent de leziune reversibil, fără infarct. Anevrismul ventricular duce la supradenivelarea persistentă a ST. Pericardita este o altă cauză de supradenivelare a segmentului ST.

În acest caz însă, supradenivelarea apare în mod caracteristic în toate derivațiile și se poate însoți de subdenivelarea segmentului PR și tahicardie sinusală. Cu ajutorul EKG se pot localiza zonele de infarct Tabelul 3-4).

(Din punct de vedere electrocardiografic, există două tipuri de infarct. Infarctul cu undă Q (vezi Fig. 3-5) începe în mod tipic cu un curent de leziune, urmat ulterior de apariția undelor Q patologice (cu durată în general ≥ 0,04 secunde). Pe măsură ce curentul de leziune dispare, undele T se inversează. Infarctul non-Q se caracterizează prin subdenivelarea sau aplatizarea ST și/sau inversarea undei T (Fig. 3-6). Subdenivelarea ST și inversarea undei T sunt nespecifice, astfel încât este necesară corelația cu

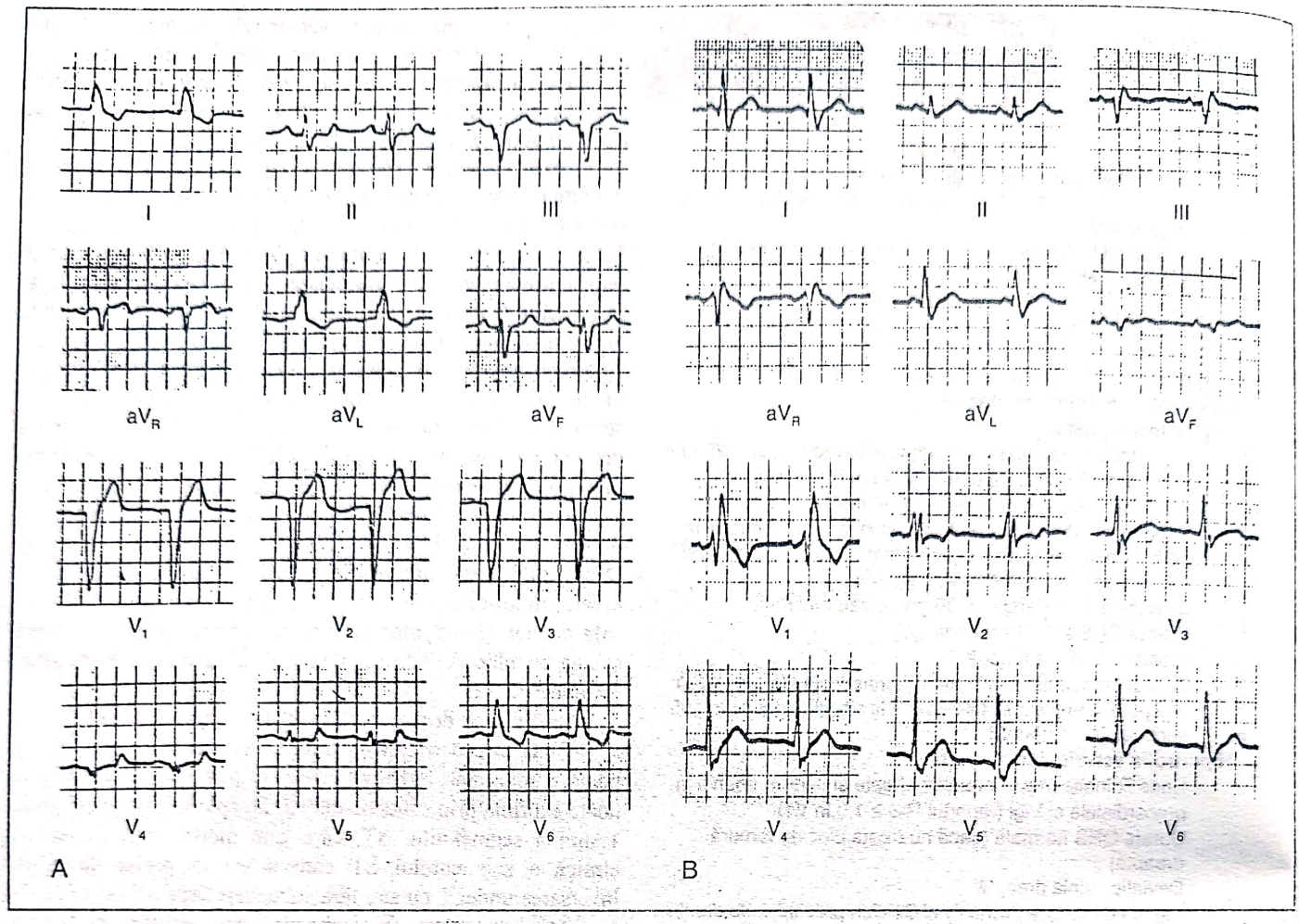


Figura 3- 4

A.Bloc de ramură stângă. B.Bloc de ramură dreaptă. Criteriile EKG pentru blocurile de ramură sunt rezumate în Tabelul 3-3.

manifestările clinice şi modificările enzimatice pentru a putea afirma infarctul. Unde Q patologice pot apare şi în absența infarctului miocardic, în miocardite, amiloidoza cardiacă, afecțiuni neuromusculare ca distrofia musculară, tumori miocardice, sarcoidoză, boală pulmonară cronică obstructivă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă şi anumite tipuri de sindrom Wolff-Parkinson-White. Mulți pacienți au pe EKG anomalii ale segmentului ST şi ale undei T nespecifice, care nu permit un diagnostic definitiv. Acestea trebuie interpretate ca "modificări nespecifice ST şi T" şi trebuiesc corelate cu tabloul clinic. Numeroase tulburări metabolice şi medicamente pot produce modificări ale segmentului ST şi undei T (Fig. 3-7).

TABELUL 3 - 2 Manifestările EKG ale blocurilor de ramură

Blocul de ramură stângă
- Durata QRS ≥ 0,12 secunde
- Unde R ample sau bifide în derivațiile laterale (DI, aVL, V5-V6)
- Complex QRS de tip QS sau rS în precordialele anterioare
- Modificări secundare ale ST-T (vectorii ST şi T în opoziție cu vectorii terminali QRS)

Deflexiune intrinsecoidă tardivă în V5 şi V6

Blocul de ramură dreaptă
- Durata QRS ≥ 0,12 secunde
- Unde R' largi în V1 (rsR')
- Undă S terminală adâncă în V6
- Unde Q septale normale
- Unde T inversate în V1 (modificări secundare ale undei T)
- Deflexiunea intrinsecoidă tardivă în V1 şi V2

TABELUL 3 - 3 Manifestările EKG ale hemiblocurilor

Hemiblocul anterior stâng
- Durata QRS ≤ 0,10 secunde
- Deviație axială stângă (-45 grade sau mai mult)
- Aspect rS în DII, DIII şi aVF
- Aspect qR în DI şi aVL

Hemiblocul posterior stâng
- Durata QRS ≤ 0,10 secunde
- Deviație axială dreaptă (+90 grade sau mai mult)
- Aspect qR în DII, DIII şi aVF
- Aspect rS în DI şi aVL
- Excluderea altor cauze de deviație axială dreaptă (de exemplu, boli pulmonare cronice obstructive, hipertrofie ventriculară dreaptă, infarct miocardic lateral).

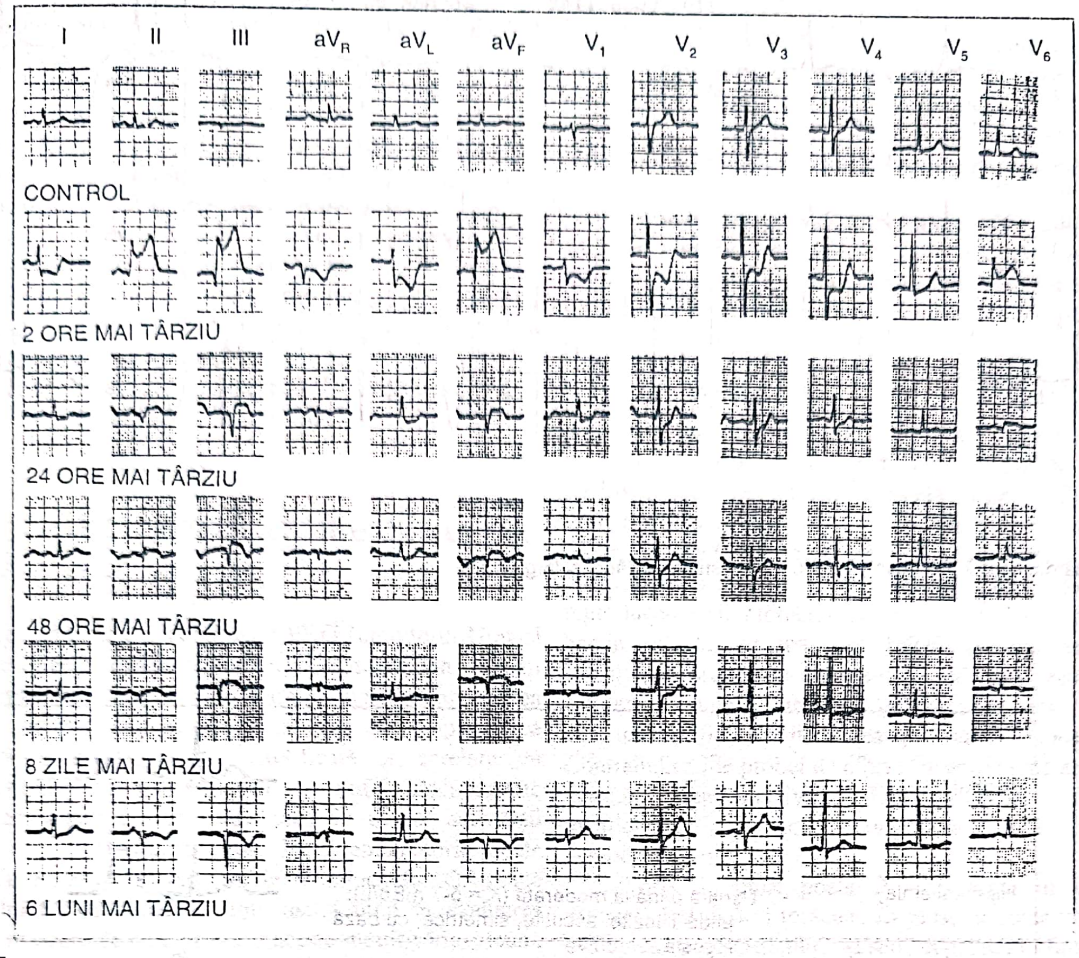


Figura 3- 5

Evoluția modificărilor EKG într-un caz de infarct miocardic posteroinferior. Traseul de control este normal. Traseul înregistrat la 2 ore după debutul durerii toracice evidențiază apariția undelor Q precoce, supradenivelare marcată a segmentului ST și unde T hiperacute în DII, DIII și aVF. În plus, apar unde R mai mari, subdenivelarea segmentului ST și unde T negative în V1 și V2. Acestea sunt modificări precoce indicând infarctul miocardic acut posteroinferior. Traseul înregistrat la 24 ore demonstrează modificări evolutive. În DII, DIII și aVF, undele Q sunt mai mari, segmentul ST se apropie de linia izoelectrică, iar undele T încep să se inverseze. În V1 și V2 durata undei R este mai mare de 0,04 secunde, segmentul ST este subdenivelat, iar unda T este pozitivă. (În acest exemplu, modificările electrocardiografice de afectare posterioară se întind dincolo de V2; de obicei, ele apar doar în V1 și V2.) Traseul înregistrat după 8 zile nu prezintă alte modificări semnificative. După 6 luni, traseul EKG evidențiază unde Q mari, segmente ST izoelectrice și unde T inversate în DII, DIII și aVF și unde R mari, segmente ST izoelectrice și unde T pozitive în V1 și V2, indicând un infarct miocardic posteroinferior "vechi".

TABELUL 3- 4 Localizarea EKG a infarctului miocardic

Localizarea infarctului	Derivațiile în care apar modificările EKG principale	Artera cel mai probabil implicată•
Inferior	II, III, aVF	ACD
Septal	V1-V2	DAS
Anterior	V3-V4	DAS
Anteroseptal	V1-V4	DAS
Anterior extensiv	I, AVL, V1-V6	DAS
Lateral	I, AVL, V5-V6	CIRC
Lateral înalt	I, AVL	CIRC
Posterior*	Unde R mari în V1	ACD sau CIRC
Ventricul drept**	Supradenivelarea ST, V1R și, mai specific, V4R în cazul infarctului inferior	ACD

• Situația cea mai frecventă; există și variații.
* De obicei se asociază cu infarct inferior sau lateral
** De obicei se asociază cu infarct inferior
CIRC = artera circumflexă; DAS = artera coronară descendentă anterioară stângă; ACD = artera coronară dreaptă

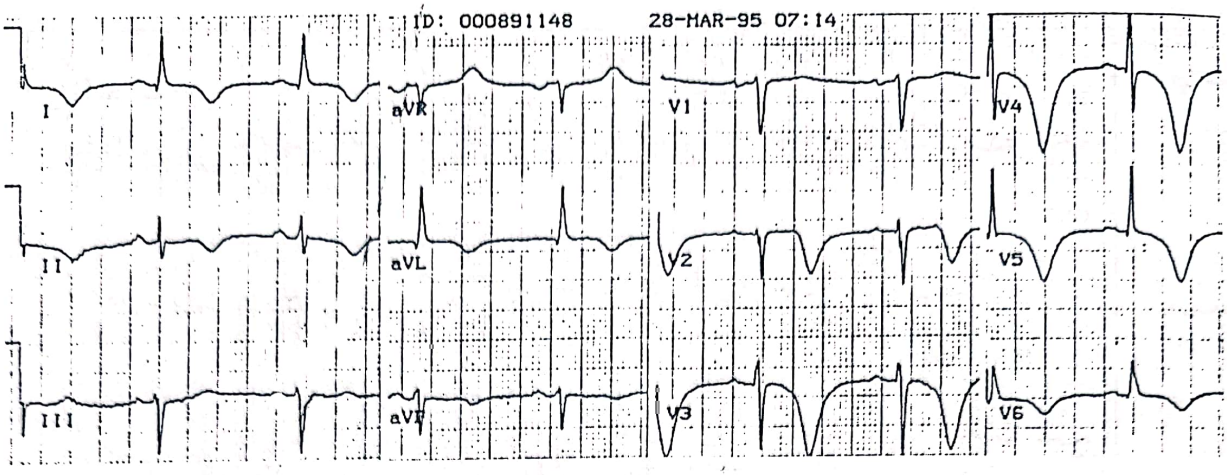


Figura 3- 6

Infarct miocardic non-Q. Se observă undele T inversate, adânci şi lărgite.

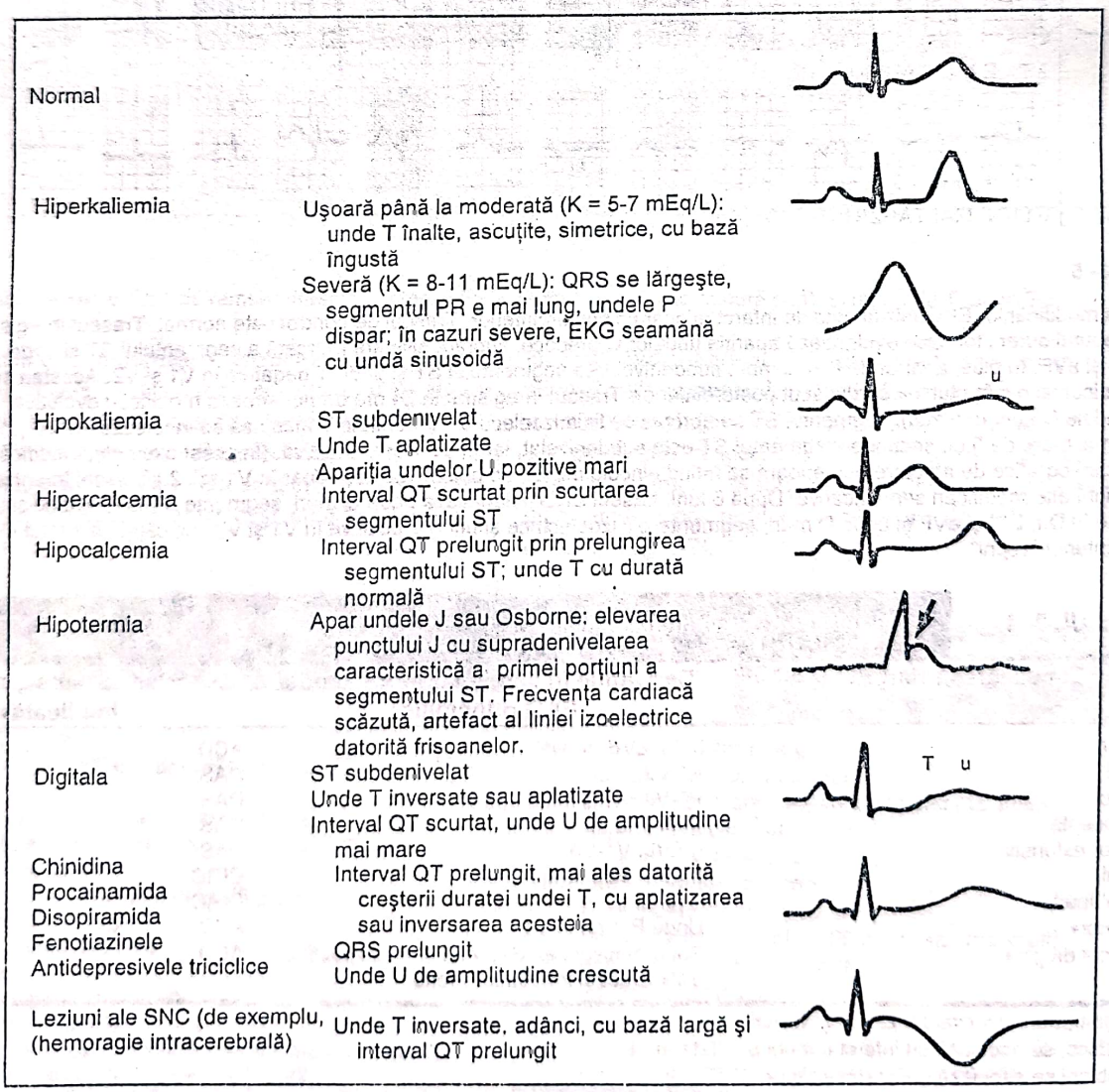


Figura 3- 7

Modificările EKG induse de tulburări metabolice şi de medicamente.

Hiperkaliemia se manifestă EKG prin unde T înalte, înguste și ascuțite.

Anomaliile undei U includ atât creșterea amplitudinii undelor U pozitive cât și inversarea undelor U (unde U negative). Unde U pozitive de amplitudine mare pot apare normal la pacienți cu bradicardie, dar și în hipokaliemie sau anumite medicamente ca digitala sau amiodarona. Unde U negative pot apare în hipertrofia ventriculară stângă sau ischemie miocardică. O undă U mare poate fi uneori manifestarea sindromului de repolarizare întârziată (QT prelungit) (vezi Capitolul 8). Alternanța electrică se referă la alternanța voltajelor complexelor QRS și uneori și a voltajelor undelor P și T. Cauza cea mai frecventă a alternanței electrice este revărsatul pericardic masiv.

Manifestările electrocardiografice în pericardită sunt prezentate la Capitolul 8.

ÎNREGISTRAREA AMBULATORIE DE LUNGĂ DURATĂ A EKG

Înregistrarea ambulatorie continuă a EKG (monitorul Holter) se utilizează pentru detectarea tulburărilor de ritm la pacienți cu simptomatologie sugestivă de aritmie sau pentru aprecierea eficacității terapiei antiaritmice. Frecvența și complexitatea episoadelor aritmice por fi cuantificate și corelate cu simptomatologia pacientului. Pot fi astfel documentate aritmiile care apar rar sau care apar în cursul activității obișnuite a pacientului. În plus, EKG ambulatorie poate documenta modificările morfologiei complexului QRS, ale segmentului ST și undei T, fiind astfel utilă în evaluarea ischemiei miocardice care produce aceste modificări; oricum, eficacitatea monitorizării Holter în acest scop este controversată.

Pentru EKG ambulatorie, se înregistrează simultan două derivații prin intermediul unor electrozi plasați pe pielea pacientului. Pacientul poartă asupra lui pe parcursul înregistrării (de obicei 24 ore) o cutie mică ce conține aparatul de înregistrare, și i se recomandă să-și desfășoare normal activitatea și să facă orice lucru care crede că i-ar putea precipita aritmia. Benzile înregistrate sunt scanate cu ajutorul unui sistem de mare viteză, iar anumite porțiuni sunt înregistrate pe hîrtie EKG pentru interpretare medicală.

În cazul pacienților cu aritmii rare, dificil de documentat, se poate utiliza înregistrarea pe parcursul mai multor zile sau săptămâni, cu ajutorul unui aparat de înregistrare declanșat de către pacient în momentul apariției simptomelor. Acesta a înlocuit monitorul Holter în multe situații în care este necesară corelația simptomatologiei infrecvente cu modificările EKG. Cel mai simplu tip al unui astfel de aparat de înregistrare poate fi purtat de către pacient; în momentul în care apar simptomele, acesta se plasează pe torace și începe înregistrarea EKG, care apoi este transmisă telefonic la un centru de monitorizare. La pacienții cu amețeli sau sincope sau la cei la care simptomatologia este foarte fugace, se utilizează un aparat care folosește electrozi cutanați; în funcție de activarea comandată de pacient, aparatul salvează din înregistrarea EKG câteva secunde înainte și câteva secunde după eveniment.

PROBA DE EFORT

Deoarece simptomele bolilor cardiovasculare pot să nu fie evidente în condiții de repaus, uneori sunt necesare probe de efort pentru a demonstra o modificare patologică și a-i evalua severitatea. Cel mai obișnuit tip de probă de efort constă în înregistrarea EKG în timpul mersului pe o bandă rulantă cu viteze și înclinații progresiv crescătoare. De obicei, testul se continuă până când pacientul atinge 90% din frecvența cardiacă maximă previzionată sau până când apare durere anginoasă progresivă în timpul efortului, sau prezintă sub- sau supradenivelare importantă a segmentului ST pe EKG, sau apar aritmii precipitate de efort (în special tahicardie ventriculară sau bloc AV). Testul trebuie oprit și dacă apare vreun semn de insuficiență circulatorie (epuizare, ameteală, puls diminuat sau scăderea presiunii arteriale sistolice). Întrucât la proba de efort pot apare modificări EKG fals-pozitive, predictibilitatea acesteia este influențată de probabilitatea existenței bolii coronariene apreciată înainte de proba de efort. Proba de efort are cea mai mare valoare diagnostică atunci când modificările EKG tipice însoțesc reproducerea simptomelor pacientului. În afara mersului pe banda rulantă, se mai pot folosi exerciții pe bicicletă. Rezultatele probei de efort pot fi mult mai precise dacă se folosesc tehnici nucleare (scintigrama cu thaliu sau ventriculografia radionucleară) sau ecocardiografice. Contraindicațiile probei de efort sunt angina instabilă, stenoza aortică semnificativă, hipertensiunea necontrolată, insuficiența cardiacă congestivă și instabilitatea hemodinamică.

Proba de efort poate fi importantă în diagnosticul diferențial al durerii toracice. În plus, se poate utiliza pentru evaluarea prognosticului și/sau capacității funcționale la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau după un infarct miocardic. La pacienții cu boală coronariană cunoscută, o probă de efort care rezultă în ischemie semnificativă la efort ușor indică un risc crescut, impunând luarea în discuție a cateterismului cardiac.

Răspunsul normal la efort este creșterea frecvenței cardiace și a presiunii arteriale, atât sistolice cât și diastolice. Se poate calcula produsul dintre alura ventriculară și presiunea arterială maximă (dublul produs), care evaluează postsarcina. Se poate estima, de asemeni, preluarea respiratorie de oxigen (echivalentul metabolic sau MET).

Răspunsul EKG normal la efort constă în păstrarea polarității normale a undelor T fără modificări ale segmentului ST sau cu ușoară coborâre a punctului J urmată de ascensiunea rapidă a segmentului ST. Răspunsurile EKG patologice includ coborârea punctului J cu cel puțin 1 mm și subdenivelarea sau aplatizarea segmentului ST, similar cu modificările ischemice ale EKG (vezi Fig. 7-2 și 7-3). Supradenivelarea ST este un semn de ischemie gravă la proba de efort, dacă nu apare într-o zonă de infarct transmural vechi, când semnifică mai degrabă disfuncția regională a peretelui. Apariția undelor U negative la efort constituie un răspuns ischemic pozitiv și, de regulă, indică obstrucția arterei coronare descendente anterioare stângi. Pe lângă apariția durerii toracice și a modificărilor EKG ischemice, la efort pot apare și alte semne importante: ritm de galop Z4 sau Z3, suflu sistolic de disfuncție de mușchi papilar sau semne de

congestie pulmonară. Scăderea marcată a presiunii arteriale la efort este un indicator important de boală coronariană extensivă.

EKG nu poate pune un diagnostic cert la pacienții cu modificări ST-T nespecifice pre-existente, hipertrofie ventriculară stângă, bloc de ramură stângă, tratament digitalic, tulburări electrolitice (de ex. hipokaliemie) sau modificări labile ale ST-T (care apar la hiperventilație sau schimbarea poziției corpului). La acești pacienți trebuie luate în considerare tehnici imagistice ecocardiografice sau nucleare care pot pune în evidență perfuzia regională sau anomaliile de mișcare ale peretelui ventricular la efort. Mulți medici folosesc tehnicile imagistice de efort la femei, datorită specificității reduse a EKG. La pacienții la care proba de efort nu se poate efectua din cauza altor afecțiuni articulare, neuromusculare sau vasculare periferice, se utilizează tehnicile imagistice după administrarea de agenți farmacologici ca dipiridamolul sau dobutamina, care mimează efectele eforului producând deficite regionale de perfuzie sau anomalii de mișcare ale pereților ventriculari.

ECOCARDIOGRAFIA

Ecocardiografia utilizează ultrasunete pentru a produce imagini ale cordului și vaselor, permițând și evaluarea hemodinamică. Tehnicile cele mai importante sunt ecocardiografia bidimensională, ecocardiografia doppler și ecocardiografia doppler flux color. De regulă, examinarea se face plasând transductorul pe torace (ecocardiografia transtoracică). În anumite situații, transductorul se poate introduce în esofag, pentru a obține imagini posterioare ale inimii (ecocardiografie transesofagiană).

Ultrasunetele emise de cristale piezoelectrice în transductor sunt reflectate de structurile cu densități acustice diferite și în special la interfața structurilor și se întorc la transductor unde sunt înregistrate.

Ultrasunetele emise de un transductor cu cristal unic produc o imagine "ice-pick" a inimii, cu rezoluție temporală mare. Dacă cristalele transductorului emit un fascicul care se mișcă, se obține imaginea bidimensională a unei porțiuni mai mari din cord. Ecocardiografia bidimensională este tehnica majoră pentru aprecierea dimensiunilor camerelor cordului, grosimii peretelui, mișcărilor cardiace și structurilor valvulare (Fig. 3-8). Ecocardiografia doppler măsoară fluxul sanguin. Frecvența ultrasunetelor se modifică când acestea sunt reflectate de obiecte aflate în mișcare (de ex. hematiile), și modificarea frecvenței este direct proporțională cu viteza de mișcare a obiectului. Între viteza sângelui și gradientul de presiune există o relație matematică. Astfel, ecocardiografia doppler poate fi folosită, de ex., pentru a aprecia gradientele de presiune transvalvulare (Fig. 3-9). Se poate calcula și suprafața valvei, folosind ecuația de continuitate. Tehnica doppler flux color permite o apreciere calitativă a fluxului sanguin, suprapus peste imaginile ecocardiografice bidimensionale. Prin convenție, sângele care se mișcă către transductor dă o culoare roșie, iar sângele care se îndepărtează de transductor dă o culoare albastră. Fluxul sanguin turbulent produce un mozaic de culori.

Una din utilitățile tehnicii doppler color este depistarea regurgitărilor valvulare și a șunturilor intracardiace. Ecocardiografia transesofagiană asigură imgini de înaltă rezoluție și permite examinarea unor zone mai puțin accesibile cu tehnica transtoracică (de ex. atriul stâng, aorta).

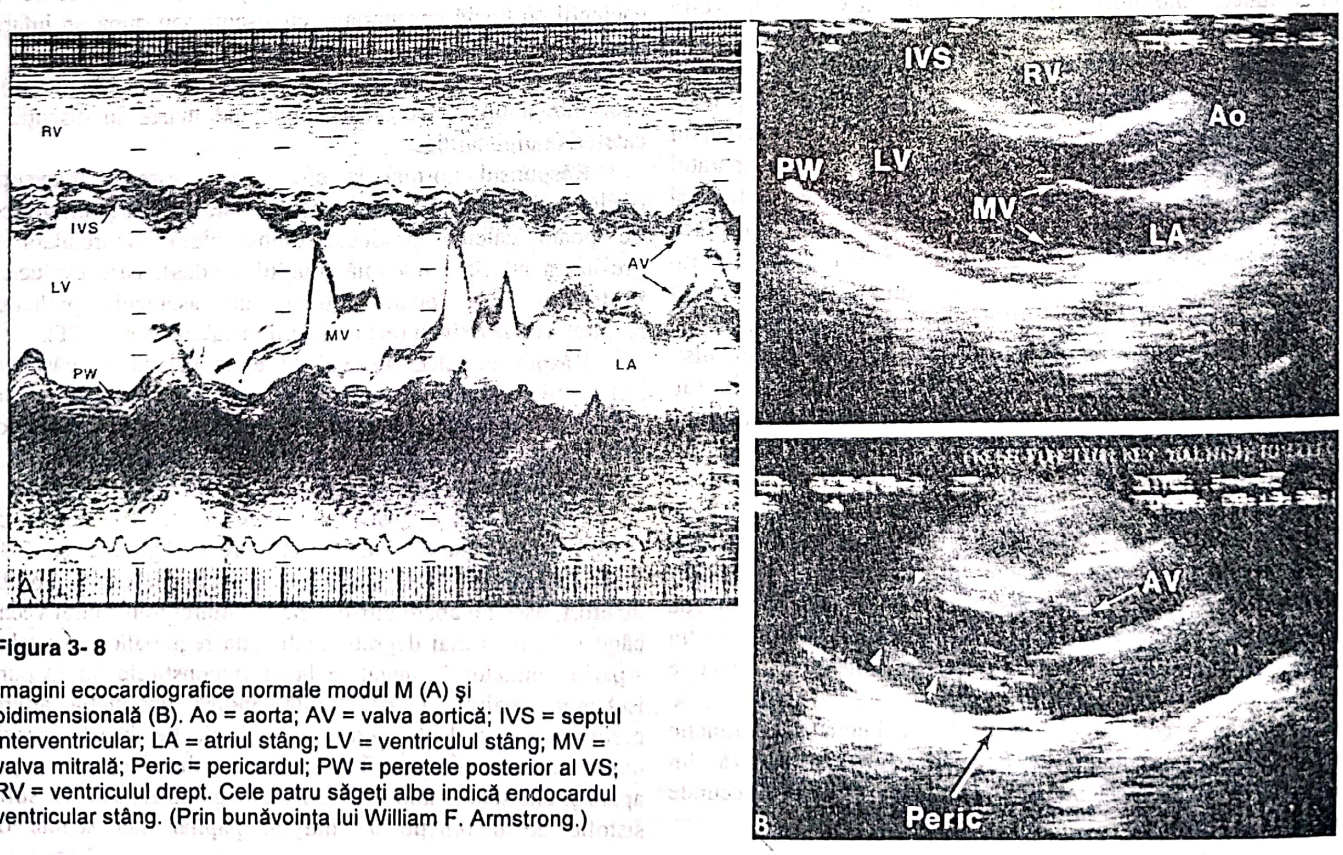


Figura 3- 8

Imagini ecocardiografice normale modul M (A) și bidimensională (B). Ao = aorta; AV = valva aortică; IVS = septul interventricular; LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; MV = valva mitrală; Peric = pericardul; PW = peretele posterior al VS; RV = ventriculul drept. Cele patru săgeți albe indică endocardul ventricular stâng. (Prin bunăvoința lui William F. Armstrong.)

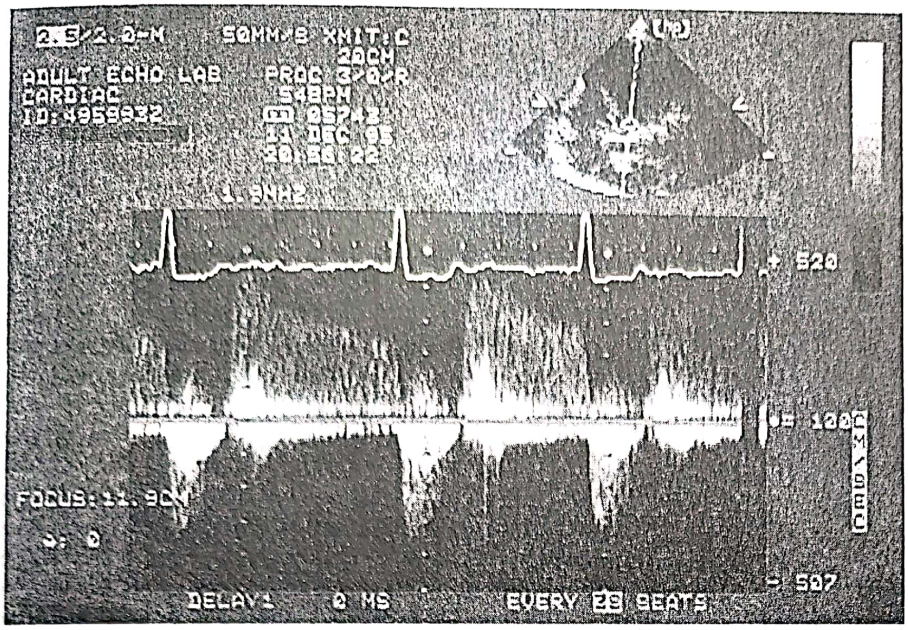


Figura 3- 9

Traseu Doppler la un pacient cu dublă leziune aortică (stenoză și insuficiență). Velocitatea fluxului sistolic este legată de severitatea obstrucției.

Este valoroasă în special în diagnosticul disecției de aortă și pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de endocardită. Alte proceduri ecocardiografice speciale includ ecocardiografia de contrast (de ex. pentru detectarea șunturilor intracardiace) și ecocardiografia provocată (la efort sau cu agenți farmacologici).

CARDIOLOGIA NUCLEARĂ

Se pot obține imagini ale miocardului sau ale fluxului sanguin intracardiac cu ajutorul a diferite substanțe marcate radioactiv. Aceste studii pot fi efectuate în repaus, sau după efort sau provocare cu agenți farmacologici. În cazul angiografiei radionuclidice, trasorul (de obicei technețiu 99m- ^{99m}Tc) rămâne în circuitul sanguin. Există două tehnici de bază pentru angiografia radionuclidică: metoda radionuclidică de prim pasaj și metoda radionuclidică de echilibru. Pentru metoda de echilibru, se face analiza mai multor probe de sânge în diferite momente ale ciclului cardiac, momente identificate electrocardiografic. Media înregistrărilor sunt integrate de-a lungul unui ciclu cardiac, similar cu ventriculografia de contrast. Utilitatea majoră a acestei metode constă în estimarea funcției ventriculare, de ex. prin fracția de ejecție.

Vizualizarea perfuziei miocardice se realizează de regulă împreună cu o probă de efort. Cel mai folosit este thaliu 201 (^{201}T$_l$), deși există și alți agenți mai noi (ca de ex. ^{99m}T$_c$). Imaginile pot fi bidimensionale, sau, mai frecvent, tomografii computerizate prin emisie unică de fotoni (single-photon emission computed tomography - SPECT). ^{201}T$_l$ se injectează intravenos înaintea terminării probei de efort, și se obțin imaginile. O zonă cu captare redusă a ^{201}T$_l$ indică ischemie tranzitorie sau infarct cicatricial. Imaginile se repetă după 4 ore. Reversibilitatea defectului de captare, datorită redistribuției, indică ischemie, pe când persistența acestuia sugerează leziune miocardică ireversibilă sau cicatrice. Oricum, a fost dovedit că reinjectarea cu o nouă doză de ^{201}T$_l$ sau obținerea de imagini tardive (la 24 ore) poate demonstra reversibilitatea și deci viabilitatea unor zone care apăreau ireversibile la protocolul standard.

ALTE TEHNICI

Tomografia computerizată (TC) este utilă în diagnosticarea anevrismelor sau disecției de aortă și este probabil metoda cea mai sensibilă pentru detectarea îngroșării pericardice din pericardita constrictivă. TC ultrarapidă poate detecta calcificările din vasele coronare proximale, certificând astfel prezența bolii coronariene.

Rezonanța magnetică (RM) produce imagini tomografice ale inimii de înaltă rezoluție fără a utiliza radiații ionizante. RM poate da informații asupra anevrismelor sau disecției de aortă, pericarditei constrictive și a anumitor anomalii cardiace vasculare sau congenitale. Tomografia cu emisie pozitronică (TEP) este o metodă neinvazivă de evaluare a metabolismului miocardic regional. Detectarea activității metabolice în zone cu perfuzie și contractilitate reduse poate indica miocard viabil "hibernant", care poate fi salvat prin revascularizație.

CATETERISMUL CARDIAC

Cateterismul cardiac implică introducerea în inimă, prin sistemul arterial sau venos, a unor catetere umplute cu lichid, pentru a măsura presiunile intracardiace, fluxul sanguin și saturația în oxigen, și pentru a injecta substanțe de contrast în scopul efectuării angiografiei cardiace. Complexitatea procedurii depinde de pacient și de leziunea de investigat, putând consta în studii extensive la pacienți cu boli cardiace valvulare sau congenitale complexe, sau în măsurarea directă a presiunilor inimii stângi, ventriculografie și coronarografie la pacienții cu boală coronariană. Indicațiile de cateterism cardiac depind de tipul afecțiunii cardiovasculare și de condițiile clinice asociate (descrise la alte capitole). De obicei, cateterismul se practică atunci când se consideră că pacientul ar putea beneficia de un procedeu terapeutic, cum ar fi

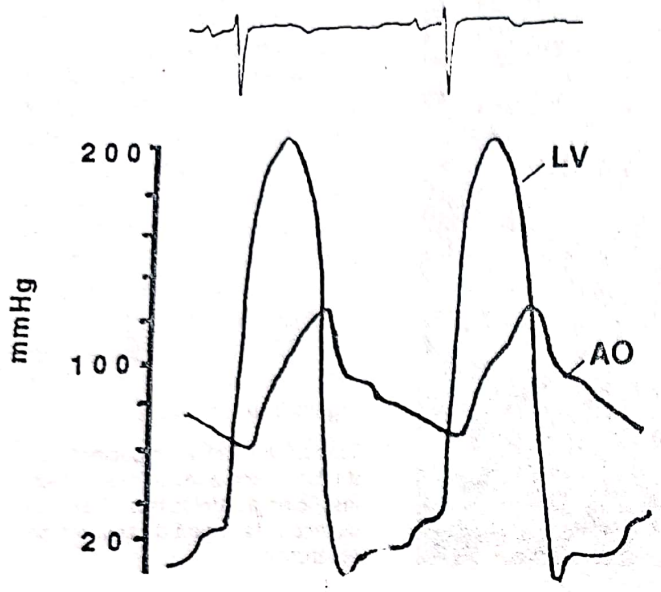


Figura 3- 10

Electrocardiograma şi curbele presiunii în ventriculul stâng şi în aortă la un pacient cu stenoză aortică. Apare un gradient de presiune transvalvular în timpul sistolei.

intervenția chirurgicală sau angioplastia. Cateterismul cardiac este de regulă lipsit de riscuri, însă pot apare complicații. Mortalitatea globală este de 0,1-0,2%.

Cateterele umplute cu lichid transmit undele de presiune din fiecare vas sau cameră cardiacă înapoi la un transductor; forma undelor de presiune este înregistrată şi vizualizată cu ajutorul unui osciloscop. Diferențele de presiune transvalvulare (gradiente) sunt utilizate în evaluarea stenozelor valvulare (Fig. 3-10). Presiunea capilară pulmonară de închidere se măsoară prin introducerea cât mai distal posibil a unui cateter în arborele arterial pulmonar sau prin umflarea unui balon într-o arteră pulmonară distală, blocând astfel presiunea arterială pulmonară şi permițând cateterului distal să înregistreze presiunea capilară sau venoasă pulmonară. Această presiune reflectă presiunea în sistemul venos pulmonar, deci pe cea din atriul stâng, care, la rândul ei, în condițiile unei valve mitrale normale, reflectă presiunea diastolică a ventriculului stâng. Măsurarea presiunii capilare pulmonare este utilă şi în cazul cateterizării inimii drepte (Swan-Ganz) pentru estimarea presiunilor de umplere ale inimii stângi.

Debitul cardiac poate fi măsurat prin cateterizare cardiacă folosind una din cele două tehnici de bază. În cazul metodei Fick, se măsoară consumul de oxigen al pacientului prin colectarea aerului expirat într-o perioadă cunoscută de timp, măsurându-se simultan conținutul de oxigen arterial şi venos mixt (în artera pulmonară). Ecuația Fick este următoarea:

$$\text{Debitul cardiac} = \frac{\text{consumul de } O_2 \text{ (ml/min)}}{\text{conținutul arterial în } O_2 - \text{conținutul venos mixt în } O_2 \text{ (ml/min)}}$$

Debitul cardiac se exprimă în litri pe minut, iar indexul cardiac, în litri pe minut şi pe metru pătrat de suprafață corporală. Debitul cardiac poate fi măsurat şi printr-o *tehnică de diluție a indicatorului*, folosind fie o substanță colorată, care este detectată printr-o metodă colorimetrică, fie temperatura (termodiluție) ca indicator. Când un indicator este injectat în curentul sanguin şi este detectat în aval, se poate trasa o curbă. Suprafața de dedesubtul acestei curbe este proporțională cu debitul cardiac. Debitul cardiac şi valorile presiunilor obținute prin cateterism cardiac pot fi folosite pentru calcularea rezistenței vasculare sistemice şi pulmonare.

Şunturile intracardiace pot fi depistate prin măsurarea saturației de oxigen în diferite camere cardiace. De exemplu, creşterea saturației de oxigen între atriul drept şi ventriculul drept apare în defectul septal ventricular, în care sângele oxigenat este şuntat din ventriculul stâng în cel drept (oxigen "step-up"). Dacă se cunoaşte debitul cardiac, se poate aprecia mărimea şuntului. De asemenea, şunturile pot fi diagnosticate prin metode de diluție a indicatorului similare celor folosite pentru măsurarea debitului cardiac. De exemplu, detectarea precoce în circulația arterială sistemică a unui indicator introdus în atriul drept, semnifică prezența unui şunt dreapta-stânga. Metodele de diluție a indicatorului pot identifica şi regurgitările valvulare.

Cateterismul cardiac poate fi folosit pentru detectarea şi cuantificarea severității unei leziuni valvulare stenotice. Valvele insuficiente pot fi evidențiate prin angiografie cardiacă (dar regurgitarea este greu de cuantificat); aceasta implică injectarea unei substanțe de contrast radioopace în diferitele camere ale inimii. Injectarea coronariană a substanței de contrast evidențiază leziunile aterosclerotice, care apar ca îngustări ale calibrului intern al vaselor; îngustarea se exprimă în procente din diametru, de exemplu o reducere de 70% din diametrul luminal. Leziunile ce produc îngustări de 70% sau mai mult sunt considerate ca fiind hemodinamic semnificative. Oricum, arteriografia coronariană poate subestima efectul hemodinamic al anumitor leziuni; în plus, efectul hemodinamic al unei leziuni depinde de forma şi întinderea acesteia.

TEHNICI SPECIALE

În timpul cateterismului cardiac se pot obține biopsii ale endomiocardului ventricular, care sunt utile în diagnosticul rejetului la pacienții cu transplant de cord. Cateterizarea "la pat" a inimii drepte cu un cateter cu balon (Swan-Ganz) se poate realiza în unitățile de terapie intensivă pentru aprecierea statusului volumului intravascular şi pentru monitorizarea terapiei medicamentoase sau administrării de lichide. Prin tehnica termodiluției se pot obține măsurători seriate ale presiunii arteriale pulmonare, presiunii capilare pulmonare, presiunii atriale drepte şi debitului cardiac (Fig. 3-11). Cateterizarea Swan-Ganz este utilă în tratamentul pacienților cu şoc cardiogen, septic, sau cu alte forme de şoc; în timpul sau după intervenția chirurgicală la pacienții cu boli cardiace grave; la pacienții cu insuficiență multiplă de organ care necesită un tratament complex; în timpul evaluărilor seriate ale intervențiilor farmacologice sau de altă natură la pacienții cu duferite afecțiuni cardiopulmonare.

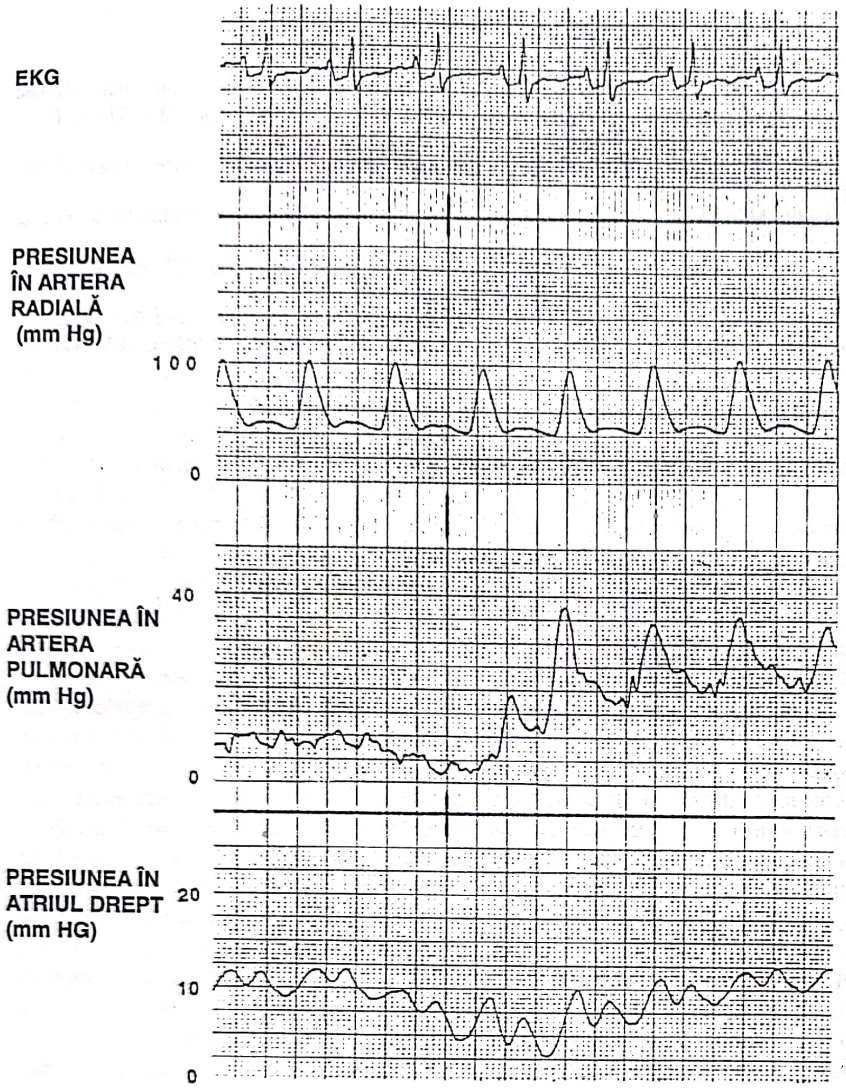


Figura 3- 11

Electrocardiograma (EKG) şi înregistrările de presiune obţinute prin cateterizare Swan-Ganz. Porţiunea stângă a traseului arterei pulmonare a fost înregistrată cu balonul umflat, reprezentând presiunea arterială pulmonară de închidere. Porţiunea dreaptă a traseului arterei pulmonare a fost înregistrată cu balonul dezumflat, reprezentând presiunea arterială pulmonară. La acest pacient, presiunea arterială pulmonară de închidere (presiunea de umplere a ventriculului stâng) este normală, iar presiunea arterială pulmonară este crescută datorită unei afecţiuni pulmonare. Vezi Figura 7-10 pentru alt exemplu de înregistrare cu ajutorul cateterului cu balon Swan-Ganz.

TABELUL 3- 5 Diagnosticul diferenţial cu ajutorul cateterizării "la pat" cu cateterul cu balon Swan-Ganz

Condiţia clinică	QC prin termodiluţie	PÎCP	Presiunea AD	Observaţii
Şoc cardiogen	↓	↑	N sau ↑	
Şoc septic (precoce)	↑	↓	↓	↓ Rezistenţa vasculară sistemică; în evoluţie poate apare disfuncţie miocardică
Hipervolemie	N sau ↑	↑	↑	
Hipovolemie	↓	↓	↓	
Edem pulmonar noncardiogen	N	N	N	
Cord pulmonar cronic	N sau	N	↑	↑ presiunea în AP
Infarct de VD	↓	↓ sau N	↑	
Tamponadă pericardică	↓	N sau ↑	↑	Egalizarea presiunilor diastolice în AD, VD, AP şi CP de închidere
Ruptură de muşchi papilar	↓	↑	N sau ↑	Unde v mari pe traseul PCP de închidere
Ruptură de sept ventricular	↑	↑	N sau ↑	Artefact datorită prelevării probelor de sânge din AD →AP în tehnica termodiluţiei; saturaţia O2 e mai mare în AP decât în AD; pot apare unde v mari pe traseul PCP de închidere

N = normal; AP = artera pulmonară; QC = debitul cardiac; PÎCP = presiunea de închidere a capilarelor pulmonare; AD = atriul drept; VD = ventriculul drept; ↑ = creşte; ↓ = scade.

Este utilă în diferențierea edemului pulmonar cardiogen de cel noncardiogen şi a rupturii de sept ventricular de ruptura de mușchi papilar în cadrul infarctului miocardic şi la pacienții cu hipotensiune neresponsivă la administrarea de lichide. Cateterizarea Swan-Ganz servește şi la diagnosticarea afecțiunilor inimii drepte, cum ar fi pericardita constrictivă, tamponada pericardică, sau infarctul de ventricul drept (Tabelul 3-5).

BIBLIOGRAFIE

Acc/AHA Guidelines for Cardiac Catherization and Cardiac Catheterization Laboratories. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1149-1182.

Feigenbaum H: Echocardiography. 5th ed. Baltimore: Lea&Febiger, 1994.

Fisch C: Electrocardiography of Arrhythmias. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.

Marriot HJL: Practical Electrocaardiography. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.

Pepine Cj, Hill JA, Lambert CR, (eds.): Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

4

Insuficiența cardiacă congestivă

Insuficiența cardiacă este un termen care definește situația în care inima nu poate asigura un debit cardiac suficient pentru a satisface necesitățile metabolice ale organismului sau poate asigura acest debit numai prin creșterea presiunilor de umplere ventriculară. Creșterea presiunilor de umplere ventriculară duce de regulă la congestia circulației pulmonare și la apariția edemelor periferice, de unde denumirea de *insuficiență cardiacă congestivă.*

Insuficiența cardiacă poate apare ca și consecința unui grup heterogen de afecțiuni (Tabelul 4-1). Unele dintre acestea (cum ar fi cardiomiopatiile, infarctul miocardic) afectează direct contractilitatea miocardică. Altele duc la supraîncărcarea ventriculară, fie de volum (regurgitarea aortică), fie de presiune (hipertensiunea arterială). În timp, supraîncărcarea duce la leziuni miocardice secundare. Bolile care afectează în mare măsură funcția diastolică (cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică sau cea restrictivă) cu sau fără afectarea asociată a contractilității pot produce insuficiență cardiacă, ca și reducerea umplerii ventriculare prin stenoză mitrală sau pericardită constrictivă. Aritmiile cardiace pot fi uneori cauza primară de insuficiență cardiacă, dar mult mai frecvent contribuie la agravarea disfuncției cardiace la pacienții cu afecțiuni miocardice sau valvulare. Manifestările clinice și evoluția insuficienței cardiace sunt de asemenea influențate de mecanismele compensatorii, care intră în acțiune când funcția cardiacă este afectată. Acestea sunt reprezentate de dilatația ventriculară, hipertrofia ventriculară și activarea neurohormonală. Influențele neurohormonale includ sistemul nervos simpatic și sistemul renină-angiotensină. Proporția în care acționează fiecare mecanism compensatoriu (și deci manifestările clinice asociate) depinde de boala cardiacă de bază și de modul acesteia de instalare, acut sau cronic.

Insuficiența cardiacă poate fi clasificată ca fiind cu debit cardiac scăzut sau crescut, sistolică sau diastolică, sau predominant stângă sau dreaptă. Majoritatea cauzelor de insuficiență cardiacă (infarctul de miocard, cardiomiopatiile, valvulopatiile) sunt caracterizate de scăderea debitului cardiac, care devine insuficient la efort sau în repaus. Insuficiența cardiacă cu debit crescut se referă la incapacitatea inimii de a satisface necesitățile circulatorii excesiv de mari din anumite condiții, ca de exemplu fistula arteriovenoasă, boala Paget, anemie, hipertiroidism, beri-beri. Insuficiența cardiacă sistolică, rezultat al deficitului funcției contractile, caracterizează de exemplu, numeroase cardiomiopatii congestive. Insuficiența cardiacă diastolică, reflectând reducerea complianței ventriculare, apare cel mai caracteristic în cardiomiopatia hipertrofică, dar poate apare și în hipertensiunea arterială. Însă în timp ce la anumiți pacienți disfuncția sistolică sau cea diastolică pot predomina, de obicei, la pacienții cu insuficiență cardiacă ele sunt simultane. Exemplele includ insuficiența cardiacă din infarctul miocardic sau din hipertensiunea arterială de lungă durată. Anumite boli cardiace afectează în mod primar ventriculul drept sau pe cel stâng. Insuficiența cardiacă stângă din infarctul miocardic acut duce în mod caracteristic la congestia circulației pulmonare și/sau semne de debit cardiac scăzut. Din contră, insuficiența car-diacă dreaptă din bolile pulmonare severe duce la distensie jugulară și edeme periferice. Și aici, însă, distincția este relativă. Majoritatea bolilor cardiace afectează ambele cavități, în mod direct sau indirect, întrucât cei doi ventriculi au în comun septul interventricular. Într-adevăr, cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă dreaptă este insuficiența cardiacă stângă.

Prin ajustarea volumului-bătaie și a frecvenței cardiace, inima normală poate crește debitul cardiac de la aproximativ 5 L/min în repaus la 20 L/min în cursul unui efort susținut. Volumul-bătaie depinde de starea contractilității ventriculare, de presarcină (umplerea ventriculară, estimată ca presiunea telediastolică- PTD) și de postsarcină (rezistența pe care ventriculul trebuie s-o învingă la ejecție). În disfuncția contractilă sistolică, volumul-bătaie este redus oricare ar fi presiunea de umplere a ventriculului stâng (PTDVS) și curba de umplere a ventriculului este mai aplatizată (Figura 4-1). Deși PTDVS crește în insuficiența cardiacă (printr-un mecanism multifactorial incluzând retenția renală de sare și apă și activarea neurohormonală), creșterea consecutivă a volumului-bătaie este scăzută. Mai mult, creșterea PTDVS se reflectă în creșterea presiunilor în atriul stâng și sistemul venos pulmonar. Poate apare astfel congestia circulatorie pulmonară, inclusiv edemul pulmonar când presiunea capilară pulmonară depășește aproximativ 20 mm Hg. În timp ce curba Frank-Starling din Figura 4-1 reflectă în primul rând funcția sistolică, este importantă și înțelegerea efectelor disfuncției diastolice asupra acesteia. Pe măsură ce ventriculul devine mai puțin compliant (mai "rigid"), presiunea telediastolică a ventriculului stâng crește oricare ar fi volumul ventricular. Aceasta limitează umplerea ventriculară (și deci reduce volumul-bătaie) și inițiază congestia circulatorie pulmonară. Așa cum a fost menționat anterior, insuficiența cardiacă se însoțește de activare neurohormonală, una din consecințele acesteia fiind vasoconstricția sistemică, care crește întoarcerea venoasă, iar tonusul arterial crescut contribuie la menținerea presiunii arteriale și a perfuziei în țesuturile vitale. Aceasta duce însă și la creșterea impedanței la ejecția ventriculului stâng. Ventriculul insuficient nu-și poate menține debitul în

TABELUL 4 - 1 Cauzele insuficienței cardiace

A. Disfuncție miocardică primară (de ex. cardiomiopatie dilatativă, cardiopatie ischemică)
B. Supraîncărcare ventriculară
   - supraîncărcare de presiune (de ex. hipertensiune arterială, stenoză aortică)
   - supraîncărcare de volum (de ex. insuficiență mitrală sau aortică)
C. Afecțiuni restrictive
   - miocardice (de ex. cardiomiopatii restrictive sau infiltrative)
   - pericardice (de ex. pericardită constrictivă, tamponadă)
D. Tulburări electrice (de ex. tahicardii, blocuri)

față acestei rezistențe (vezi Figura 4-1).

Apare astfel un cerc vicios, în care scăderea volumului-bătaie accentuează vasoconstricția, care la rândul ei diminuă funcția ventriculară. Această relație justifică tratamentul vasodilatator în insuficiența cardiacă. Activarea sistemului nervos simpatic duce la creșterea frecvenței cardiace, mecanism compensator deosebit de important în insuficiența cardiacă acută. Efectele cardiace ale stimulării sistemului nervos simpatic sunt oarecum reduse în insuficiența cardiacă cronică avansată. Nivelul catecolaminelor circulante și tonusul arterial periferic rămân totuși ridicate, existând o relație inversă între nivelul plasmatic al catecolaminelor și prognostic. Hipertonia simpatică duce la creșterea necesităților miocardice în oxigen, favorizând astfel ischemia. Activarea sistemului renină-angiotensină apare ca una dintre anomaliile majore în insuficiența cardiacă. Angotensina II accentuează vasoconstricția și stimulează producția corticosuprarenală de aldosteron. Acesta duce la creșterea retenției renale de sodiu și la creșterea eliminării de potasiu. Există și alte substanțe vasoactive care sunt activate în insuficiența cardiacă, incluzând peptidul natriuretic atrial (ANP) și arginin-vasopresina. În timp ce vasopresina are ca rol scăderea clearance-ului apei libere, ANP (secretat în atrii ca răspuns la distensie) produce creșterea excreției de sodiu și apă.

Retenția de apă și sare care apare în mod caracteristic în insuficiența cardiacă este rezultatul acțiunii mai multor factori. Scăderea fluxului sanguin renal datorată insuficienței de pompă împreună cu vasoconstricția renală sunt percepute ca depleție volumică. Substanțele neurohormonale contribuie la creșterea retenției renale de sodiu și apă. Împreună, aceste mecanisme depășesc efectele contrarii ale ANP.

Aritmiile cardiace și tulburările de conducere sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă. Insuficiența cardiacă poate fi cauza unei fibrilații atriale, însă apariția acesteia poate precipita sau agrava insuficiența cardiacă (datorită frecvenței rapide de contracție a ventriculilor și lipsei contracțiilor atriale eficiente).

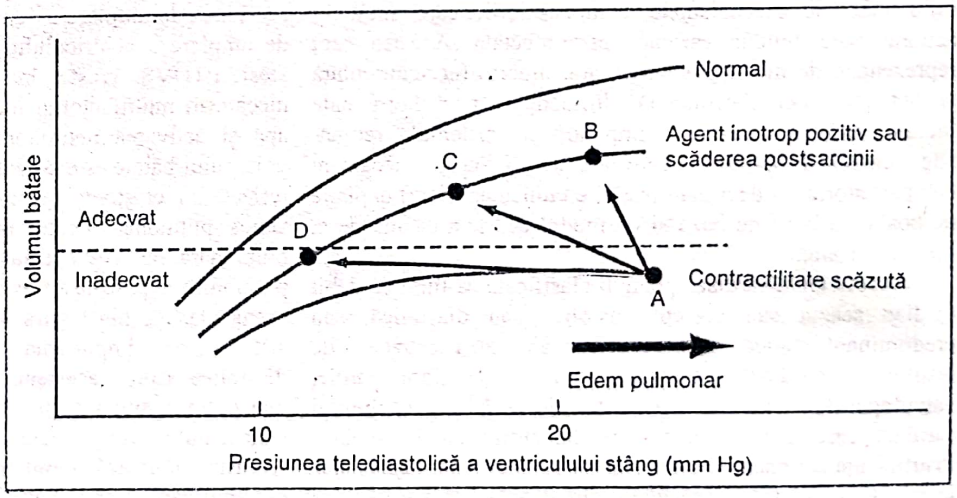


Figura 4- 1

Curbe normale și anormale de funcționare a ventriculului stâng. Când presiunea telediastolică a ventriculului stâng este mai mare de 20 mm Hg (A), apare frecvent edemul pulmonar. Efectul diureticelor sau venodilatatoarelor este deplasarea spre stânga pe aceeași curbă, cu ameliorarea consecutivă a congestiei pulmonare și scăderea minimă a debitului cardiac. Volumul-bătaie este redus în oricare punct al acestei curbe de contractilita te scăzută; de aceea, manevrele terapeutice care deplasează curba către curba de contractilitate normală vor ameliora semnificativ debitul cardiac. Spre deosebire de diuretice, efectul digitalei și al medicamentelor arteriodilatatoare la pacienții cu insuficiență cardiacă este deplasarea pe o altă curbă de funcționare a ventriculului stâng, intermediară între curba normală și cea de contractilitate scăzută. Când funcția ventriculului stâng se mută din punctul A în punctul B datorită administrării digitalei sau a unui arteriodilatator, presiunea telediastolică a ventriculului stâng scade, prin ameliorarea funcției cardiace; administrarea în continuare de diuretice sau venodilatatoare produce deplasarea funcției ventriculare spre stânga pe aceeași curbă, din puncul B în punctul C, eliminând riscul edemului pulmonar. Un agent vasodilatator care are efecte atât arteriale cât și venoase (de ex. nitroprusiat de sodiu) deplasează funcția ventriculară din punctul A direct în punctul C. Dacă funcția ventriculară ajunge din punctul A în punctul D datorită venodilatației excesive sau administrării de diuretice, debitul cardiac devine prea mic, chiar dacă presiunea telediastolică a ventriculului stâng este normală (10 mm Hg) pentru un cord normal. De aceea, presiunea telediastolică a ventriculului stâng între 15 și 18 mm Hg este optimă pentru inima insuficientă, pentru maximizarea debitului cardiac și evitarea edemului pulmonar.

Aritmiile ventriculare sunt de asemenea frecvente, iar moartea subită este o cauză majoră de deces în insuficiența cardiacă. Tratamentul aritmiilor simptomatice sau persistente este descris în Capitolul 8.

EVALUAREA ŞI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Anamneza are un rol important în diagnosticul insuficienței cardiace, putând contribui deseori la identificarea cauzelor acesteia sau a factorilor precipitanți. Este important de reținut că simptomele luate în parte nu sunt specifice insuficienței cardiace. Congestia pulmonară din insuficiența cardiacă stângă duce la apariția dispneei. În cazurile cronice, aceasta apare inițial la efort, dar în evoluție va apare și în repaus. Dispneea cardiacă este în mod caracteristic agravată de clinostatism (ortopnee), datorită creșterii întoarcerii venoase de la extremitățile inferioare la un pat vascular pulmonar deja congestionat. Poate apare de asemenea tuse seacă, neproductivă.

În insuficiența cardiacă stângă poate apare dispneea paroxistică nocturnă. Când insuficiența cardiacă duce la scăderea debitului cardiac, apare astenia și fatigabilitatea. Dacă boala evoluează lent, pacienții își pot reduce din proprie inițiativă activitatea, fără a observa simptomele. De aceea este important să se stabilească pe lângă simptomatologia pacientului și toleranța acestuia la activitatea zilnică (capacitatea funcțională). Edemele membrelor inferioare sunt frecvente în insuficiența cardiacă congestivă. Edemele gleznelor și ale gambelor sunt de regulă simetrice, mai accentuate în cursul zilei și se ameliorează peste noapte. Anamneza trebuie neapărat să cuprindă informații asupra antecedentelor patologice cardiace sau de altă natură, asupra altor boli concomitente, ca și asupra factorilor de risc și a consumului de medicamente. Necomplianța la tratament este o cauză potențială de decompensare la pacient cu insuficiență cardiacă cronică anterior stabilă (Tabelul 4-2).

Semnele fizice ale insuficienței cardiace sunt determinate în parte de cauza care a dus la apariția acesteia și sunt descrise pe larg în alte capitole ale acestei cărți. Se poate observa prezența tahicardiei, ca rezultat al hipertoniei simpatice. Presiunea pulsului poate fi redusă. Se poate observa creșterea presiunii venoase jugulare, în repaus sau la proba refluxului hepatojugular. Analiza atentă a curbei pulsului jugular poate evidenția o undă sistolică regurgitantă, semn de insuficiență tricuspidiană. În cazul congestiei pulmonare patente, auscultația plămânilor decelează raluri, deseori bilaterale sau numai la baza plămânului drept. Ralurile izolate la baza plămânului stâng sunt neobișnuite în insuficiența cardiacă. Se poate evidenția uneori revărsat pleural, de regulă drept. Palpitațiile precordiale pot indica dilatația ventriculului stâng sau drept. La auscultația cordului, un zgomot de galop Z3 apical atestă disfuncția sistolică a ventriculului stâng. Deseori, dacă ritmul este sinuzal, se poate auzi și un galop Z4. În orice caz, acest al patrulea zgomot de galop, semn de complianță ventriculară scăzută, nu sugerează în sine insuficiența cardiacă. Suflul de regurgitare mitrală este de regulă prezent la pacienții cu insuficiență cardiacă stângă. Pot apare semne de hipertensiune pulmonară secundară (de exemplu, accentuarea P2). Dacă există dilatație ventriculară dreaptă, se poate auzi un al treilea zgomot ventricular drept pe marginea stângă a sternului, ca și un suflu de regurgitare tricuspidiană. La pacienții ambulatori, se observă deseori edeme retromalleolare. La cei care stau mult timp în pat, edemele sunt mai evidente în zona presacrată.

Nu există vreun semn electrocardiografic specific de insuficiență cardiacă, însă EKG poate evidenția semne ale bolii de bază (de exemplu, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară, tulburări de ritm). Radiografia toracică poate estima dimensiunile cavităților ventriculare, iar conturul siluetei cardiace poate fi uneori caracteristic pentru boala de bază. Radiografia toracică oferă informații valoroase asupra circulației pulmonare (vezi Capitolul 2). Infiltratele pulmonare și fibroza se pot confunda uneori cu insuficiența cardiacă. Clarificarea imaginii radiologice după tratamentul diuretic susține diagnosticul de congestie circulatorie pulmonară. Este important de reținut că semnele radiologice de congestie pulmonară pot persista încă 12-24 ore după ameliorarea hemodinamică. Se pot practica studii neinvazive pentru apecierea dimensiunilor cavităților cardiace și a funcției ventriculare. Ecocardiografia poate aprecia dimensiunile cavităților și poate pune în evidență anomalii de mișcare segmentale sau globale ale pereților ventriculari. Ventriculografia radionuclidică poate estima funcția ventriculară, inclusiv fracțiile de ejecție ale ventriculului stâng sau drept.

Anumiți parametri biologici sanguini se modifică în insuficiența cardiacă. Scăderea concentrației sanguine a sodiului sugerează activarea sistemului renină-angiotensină ca mecanism compensator. Valorile crescute ale azotului ureic și ale creatininei se pot datora fie unei maladii renale asociate, fie afectării funcționale renale secundare vasoconstricției și scăderii debitului cardiac din insuficiența cardiacă. Congestia hepatică din insuficiența cardiacă poate duce la modificarea probelor funcționale hepatice.

Întrucât multe din manifestările clinice ale insuficienței cardiace implică plămânii, diferențierea între insuficiența cardiacă și afecțiunile pulmonare este uneori greu de făcut. În unele cazuri, trebuie diferențiat edemul pulmonar de cauză noncardiacă (sindromul de detresă respiratorie a adultului, SDRA), de edemul pulmonar cardiogen. SDRA poate avea la bază numeroase cauze (de exemplu, infecții, șoc, leziuni neurologice, toxicitate medicamentoasă). În parte, SDRA se produce prin trecerea plasmei în alveole, datorită hiperpermeabilității capilarelor; presiunile venoasă și capilară pulmonară sunt normale (vezi Capitolul 19).

TABELUL 4 - 2 Cauze de decompensare a insuficienței cardiace cronice

1. Nerespectarea regimului alimentar sau a tratamentului medicamentos
2. Apariția aritmiilor cardiace (de ex., fibrilație atrială)
3. Hipertensiunea arterială necontrolată
4. Alte boli supraadăugate (de ex., pneumonie, embolie pulmonară)
5. Efecte secundare ale medicamentelor sau interacțiuni medicamentoase
6. Deteriorarea funcției renale
7. Boală cardiacă supraadăugată (de ex., infarct miocardic, insuficiență mitrală).

TABELUL 4 - 3 Principii de tratament în insuficiența cardiacă congestivă*

Obiective	Mijloace posibile
Reducerea muncii inimii	Repaus fizic și emoțional adecvat Tratament vasodilatator Circulație asistată (contrapulsație intraaortică cu balon)
Ameliorarea performanței cardiace	Digitală Alți agenți inotrop pozitivi (dobutamină, dopamină) Corectarea tulburărilor de ritm
Controlul retenției de sodiu	Restricția alimentară de sodiu Tratament diuretic Îndepărtarea mecanică a fluidelor (toracocenteză, dializă/ultrafiltrare)

* Utilizarea acestor mijloace se face în funcție de tipul și severitatea insuficienței cardiace (vezi textul). Tratamentul trebuie să includă, pe cât posibil, îndepărtarea cauzei care stă la baza insuficienței cardiace.

Insuficiența cardiacă congestivă cronică cu edeme trebuie diferențiată de alte sindroame edematoase, ca sindromul nefrotic, ciroza hepatică și boala venoasă periferică severă. Tratamentul ideal al insuficienței cardiace congestive este îndepărtarea sau corectarea factorului cauzal, ca de exemplu înlocuirea unei valve aortice stenozate. Din păcate, deseori fie cauza nu poate fi îndepărtată, fie au apărut deja leziuni miocardice secundare. De asemenea, factorii precipitanți sau agravanți ai insuficienței cardiace trebuie pe cât posibil identificați și înlăturați. Pacienții trebuie instruiți asupra restricției alimentare de sare și asupra restricțiilor în ceea ce privește efortul și activitatea fizică. Este importantă odihna și evitarea activităților care duc la apariția simptomelor, însă practicarea regulată a unor exerciții dinamice, cum ar fi mersul pe jos, poate întreține condiția fizică și îmbunătăți capacitatea de efort. Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace urmărește controlul congestiei, reducerea sarcinii cardiace și îmbunătățirea funcției de pompă a inimii (Tabelul 4-3).

TRATAMENT

Diureticele (vezi Capitolul 26)

Deși nu este prezentă în toate cazurile, congestia circulatorie (pulmonară sau periferică) este o manifestare majoră a insuficienței cardiace. În prezența congestiei, este indicată terapia diuretică. Dacă insuficiența cardiacă este ușoară și funcția renală este prezervată, poate fi eficient un diuretic tiazidic ușor. Insuficiența cardiacă mai avansată sau asociată cu deficit funcțional renal necesită un diuretic de ansă, cum ar fi furosemidul. Congestia refractară la doze mari de furosemid (de exemplu, > 160 mg/zi) poate impune asocierea unui al doilea diuretic cu alt sediu de acțiune, cum ar fi metolazona sau hidroclorotiazidul. Diureticele pot produce hipokaliemie, alcaloză metabolică și azotemie.

Vasodilatatoarele

Vasodilatatoarele arteriale sau venoase pot reduce presiunea de umplere ventriculară, crescând astfel volumul-bătaie la pacienții disfuncție sistolică ventriculară stângă (vezi Figura 4-1). Ele au devenit parte integrantă în tratamentul insuficienței cardiace (Tabelul 4-4). În plus față de ameliorarea simptomelor, se pare că vasodilatatoarele duc la creșterea supraviețuirii în grupuri selecționate de pacienți. Unul dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, de exemplu captopril sau enalapril, este frecvent ales pentru tratamentul cronic. Efectele adverse majore ale acestora sunt hipotensiunea și azotemia. Poate apare, de asemeni, hiperpotasemie, iar inhibitorii ECA pot produce reacții alergice, inclusiv angioedem. Efectul secundar cel mai supărător este tusea. Tratamentul se începe de obicei cu o doză mică "test", monitorizându-se răspunsul presiunii arteriale. Presiunea arterială este proporțională cu volumul-bătaie și cu rezistența vasculară periferică; scopul urmărit la administrarea unui inhibitor al ECA este ca scăderea rezistenței periferice să fie însoțită de o creștere a volumului-bătaie astfel încât presiunea arterială să rămână stabilă.

TABELUL 4- 4 Medicamentele vasodilatatoare în tratamentul insuficienței cardiace congestive

Vasodilatator	Sediul predominant al acțiunii	Calea de administrare	Doza uzuală
Nitroglicerină	V>>A	iv	Inițial 5-10 µg/min crescând progresiv până la obținerea efectului dorit în funcție de toleranța PA și AV
Nitroprusiat de sodiu	A, V	iv	Inițial 10 µg/min crescând progresiv până la obținerea efectului dorit în funcție de toleranța PA
Isosorbid dinitrat	V>>A	oral	Inițial 5-10 mg tid (până la 40 mg tid)
Hidralazină	A	oral	Inițial 10 mg qid (până la 75 mg tid)
Captopril	A, V	oral	Țintă: 25-50 mg tid (adeseori se începe cu o doză test de 6,25 mg)
Enalapril	A, V	oral	Țintă: 10 mg bid (adeseori se începe cu o doză de 2,5-5,0 mg)
Ramipril	A, V	oral	5 mg bid
Lisinopril	A, V	oral	5-20 mg/zi

A = arteriodilatator; bid = de două ori pe zi (*bis in die*); PA = presiune arterială; AV = alură ventriculară; iv = intravenos; qid = de patru ori pe zi (*quarte in die*); tid = de trei ori pe zi (*tris in die*); V = venodilatator.

Oricum, tratamentul este în ultimă instanță limitat la majoritatea pacienților de către presiunea arterială. Limitele inferioare acceptabile ale presiunii arteriale sunt variabile întrucâtva de la caz la caz. Deseori, o presiune sistolică de aproximativ 90 mm Hg este tolerată fără apariția simptomatologiei ortostatice sau agravarea fatigabilității. Tratamentul vasodilatator aduce avantaje în plus la pacienții cu insuficiență aortică sau mitrală asociată. Scăderea rezistenței la ejecția ventriculului stâng duce la scăderea volumului regurgitat. Dimpotrivă, vasodilatația arteriolară poate fi periculoasă în cazul stenozei mitrale sau aortice, unde debitul cardiac nu este limitat de disfuncția miocardică, ci de orificiul valvular stenozat. Combinația între isosorbid dinitrat și hidralazină produce atât veno- cât și arteriolodilatație, oferind o alternativă la tratamentul cu inhibitori ai ECA. Combinația nitrat/hidralazină produce mai rar hipotensiune decât inhibitorii ECA și nu are efecte adverse asupra funcției renale. Dozajul, efectele adverse și contraindicațiile acestora și ale altor vasodilatatoare sunt descrise în alte secțiuni. În prezent, alte substanțe vasodilatatoare sunt în curs de evaluare în studii clinice pe pacienți cu insuficiență cardiacă. Pacienții cu insuficiență cardiacă acută severă pot necesita administrarea intravenoasă de vasodilatatoare. La acești pacienți poate fi utilă monitorizarea hemodinamică prin cateterizarea "la pat" a inimii drepte, mai ales dacă se administrează concomitent medicație inotropă. Dacă presiunea arterială este convenabilă, se poate începe administrarea unui vasodilatator potent cu durată scurtă de acțiune și efecte arteriolare și venoase, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, în doze de 5-10 μg/min. Doza este ulterior crescută la fiecare 10-15 minute până când se obține ameliorarea hemodinamică sau până când apare o scădere inacceptabilă a presiunii arteriale, care trebuie strict monitorizată. Dacă nu se produce ameliorarea hemodinamică sau dacă apare scăderea presiunii arteriale, atunci se poate adăuga terapia inotropă cu dobutamină sau dopamină în administrare intravenoasă (vezi Aminele Simpatomimetice). Nitroglicerina în administrare intravenoasă poate fi utilă în mod special la pacienții cu boală cardiacă ischemică drept cauză a insuficienței cardiace. Nitroglicerina are efect vasodilatator în special în sectorul venos, vasodilatația arterială fiind redusă. în acest fel, se poate obține ameliorarea congestiei pulmonare cu o creștere mică a debitului cardiac.

Digitala produce creșterea debitului cardiac în condițiile insuficienței miocardice, în primul rând prin creșterea contractilității cordului (vezi Figura 4-1). Digitala este medicamentul care a fost cel mai mult timp utilizat în tratamentul insuficienței cardiace. Cu toate acestea, eficacitatea sa la pacienții cu ritm sinuzal este oarecum controversată, în parte datorită efectului inotropic modest și riscului de toxicitate medicamentoasă. Studii recente au confirmat o ameliorare simptomatică certă în urma tratamentului digitalic în insuficiența cardiacă cu disfuncție sistolică (prezența galopului Z3, dilatația ventriculului stâng). Digitala este în mod special utilă atunci când insuficiența cardiacă este acompaniată de fibrilație atrială, întrucât unul dintre efectele electofiziologice ale digitalei este încetinirea conducerii atrioventriculare, și deci scăderea frecvenței ventriculare. Efectele tratamentului digitalic cronic asupra mortalității în insuficiența cardiacă.

Digitala

Monitorizarea potasemiei și administrarea de potasiu la nevoie este deosebit de importantă, împreună cu monitorizarea periodică a altor electroliți și indicatori ai funcției renale. Restricția de lichide (la 1000-2000 ml/zi) poate fi utilă la pacienții cu hiponatremie de diluție. Depleția de potasiu și de lichide poate fi marcată în special în cazul tratamentului diuretic combinat, ceea ce impune o monitorizare clinică și paraclinică deosebit de atentă. Hipopotasemia indusă de diuretice este mai ușoară dacă se administrează concomitent pentru insuficiența cardiacă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Se pot folosi, de asemeni, diureticele care economisesc potasiu, cum ar fi triamterenul, însă folosirea acestora împreună cu un inhibitor al ECA poate duce la niveluri periculoase ale potasemiei. Dacă aceste medicamente se administrează concomitent, monitorizarea strictă a potasemiei este indispensabilă. Torasemidul este un diuretic de ansă recent care prezintă bioechivalență orală și intravenoasă (comparativ cu echivalența dozei de 2:1 pentru forma orală și cea intravenoasă a furosemidului). Forma sa orală poate avantajoasă la pacienții edematoși la care absorbția și efectele furosemidului nu sunt satisfăcătoare. Indiferent de diureticul ales, este important a se evita hiperdiureza, care scade și mai mult volumul-bătaie, duce la apariția hipotensiunii ortostatice și înrăutățește funcția renală. Măsurarea zilnică a greutății corporale poate fi de folos la anumiți pacienți. Sunt cercetate în studii aflate încă în desfășurare. Digitala nu este utilă în prezența hipertrofiei ventriculare cu funcție sistolică prezervată (de exemplu, în cardiomiopatia hipertrofică), unde poate fi chiar nocivă. Cel mai frecvent este prescris digoxinul, pentru majoritatea pacienților fiind suficientă o doză zilnică de întreținere de 0,25 mg. Biodisponibilitatea pare să difere în mod semnificativ în funcție de preparat. Digoxinul se elimină urinar, proporțional cu clearance-ul creatininei. Doza trebuie să fie redusă în insuficiența renală, ca și la pacienții în vârstă sau cu statură corporală mică. Digoxinul se leagă într-o proporție importantă de proteinele plasmatice și nu se dializează. Chinidina și amiodarona cresc nivelul sanguin al digoxinului, administrarea acestora concomitent cu digoxinul impunând scăderea dozei (de multe ori la jumătate). Determinarea concentrației sanguine a digoxinului poate fi utilă în condițiile reducerii excreției sau absorbției, sau când se suspectează supradozarea. Oricum, concentrația sanguină a digoxinului nu este foarte fidelă, diagnosticul intoxicației digitalice rămânând în primul rând un diagnostic clinic. Nivelul sanguin al digoxinului trebuie determinat la cel puțin 6 ore de la ultima doză. Cele mai importante manifestări ale intoxicației digitalice sunt aritmiile ventriculare și tulburările de conducere atrioventriculare. Tahicardia atrală paroxistică cu bloc și ritmul joncțional accelerat pot indica de asemenea o intoxicație severă. Alte manifestări sunt anorexia, greața, vărsăturile, confuzia și tulburările vizuale.

Aminele simpatomimetice

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau refractară la

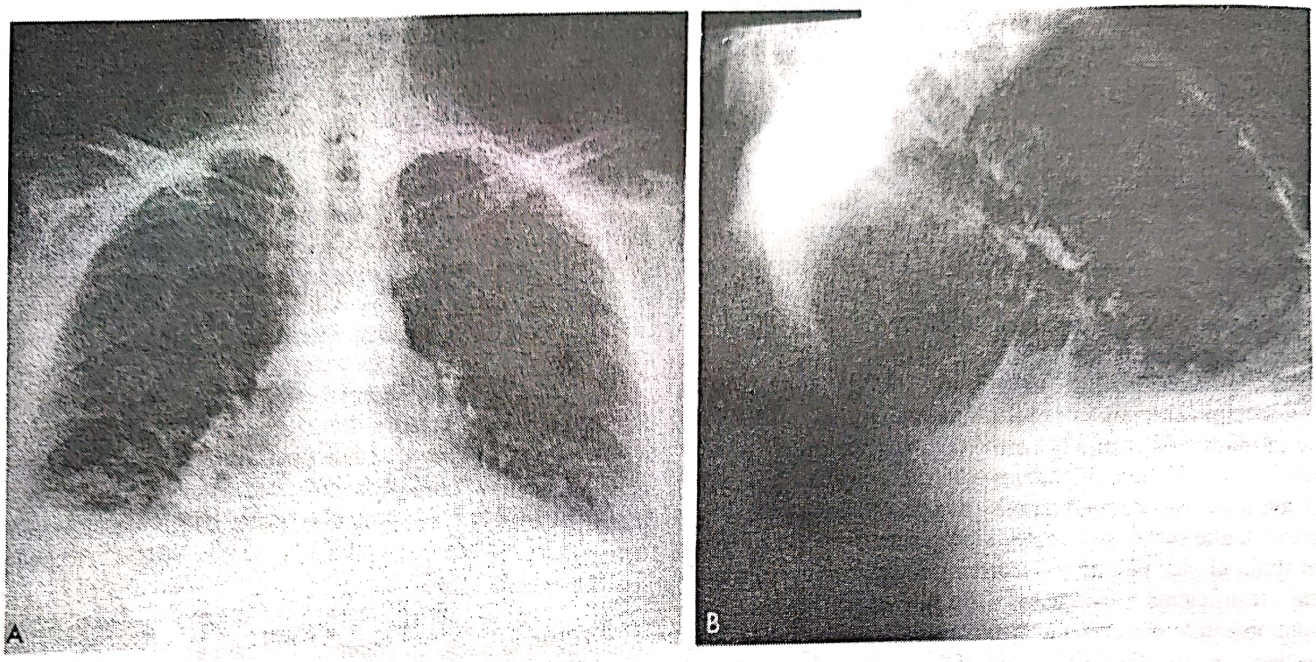


Figura 4- 2

Radiografie toracică posteroanterioară. *(A)* Cardiomegalie; *(B)* Stază vasculară pulmonară tipică pentru edemul pulmonar acut

tratament, tratamentul inotropic intravenos (de exemplu, cu dobutamină sau dopamină în perfuzie timp de 24 până la 96 ore) poate induce diureza şi stabilizarea. Aminele simpatomimetice cresc contractilitatea prin stimularea receptorilor beta cardiaci. La doze mici, dopamina stimulează şi receptorii dopaminergici renali, ceea ce poate facilita diureza. Dobutamina, spre deosebire de dopamină, este mai puțin probabil să crească frecvența cardiacă. De asemeni, are un efect alfa-adrenergic mai slab. Aceste caracteristici pot fi utile în special când insuficiența cardiacă este rezultatul cardiopatiei ischemice. Dobutamina nu stimulează direct receptorii dopaminergici renali. La pacienții cu o presiune arterială satisfăcătoare, doza uzuală de dobutamină este de 2,5-10 µg/kg/min.

La pacienții cu presiune arterială convenabilă, dopa-mina se administrează în doză de 2-5 µg/kg/min, începând cu o doză mică, care se creşte în funcție de necesități şi toleranță. Dopamina poate creşte frecvența cardiacă şi precipita o aritmie la unii pacienți. La doze mari (≥ 5-10 µg/kg/min), dopamina stimulează receptorii alfa, ceea ce creşte rezistența vasculară periferică şi deci postsarcina. Dacă insuficiența cardiacă se însoțeşte de hipotensiune, dopamina se administrează de regulă în doze moderate (4-5 µg/kg/min), care se cresc progresiv. Dacă hipotensiunea persistă la doze de dopamină mai mari de 15 µg/kg/min, trebuie luate în considerare alte măsuri, cum ar fi contrapulsația cu balon. În unele cazuri, pentru a menține o presiune arterială acceptabilă, poate fi necesară administrarea de norepinefrină. Aceasta are un puternic efect stimulator alfa-adrenergic, iar creşterea presiunii arteriale se datorează în mare parte vasoconstricției. Evaluarea şi tratamentul în şoc sunt descrise în Capitolul 19.

Procedee de asistare cardiovasculară

Susținerea inimii insuficiente poate fi asigurată prin procedee mecanice de asistare, cel mai obişnuit fiind contrapulsația intraaortică cu balon. Balonul intraaortic este de regulă inserat percutan prin artera femurală şi introdus în aorta toracică descendentă. Luându-se ca orientareEKG, balonul este umflat în timpul diastolei. Aceasta menține presiunea de perfuzie în aorta proximală (şi deci în arterele coronare), şi creşte fluxul sanguin distal. Balonul este dezumflat chiar înainte de ejecția ventriculară, ceea ce scade substanțial impedanța aortică.

TABELUL 4 - 5 Disfuncția diastolică a ventriculului stâng

Exemple etiologice
Cardiopatie coronariană
Hipertensiune arterială sistemică
Stenoză aortică
Cardiomiopatie hipertrofică
Cardiomiopatie infiltrativă
Fiziopatologie
Alterarea umplerii ventriculare datorită deficitului de relaxare şi/ sau complianță diastolică; duce la creşterea presiunii de umplere a ventriculului stâng, atriului stâng şi a presiunii venoase pulmonare.
Manifestări
Dispnee, edem pulmonar în condiții de funcție ventriculară sistolică normală sau aproape normală

Menţinerea presiunii de perfuzie coronariană împreună cu scăderea marcată a sarcinii ventriculare poate duce şi la ameliorarea ischemiei. Contrapulsaţia aortică cu balon poate fi utilă în stabilizarea stării clinice a pacienţilor înaintea angioplastiei coronariene, intervenţiei de revascularizaţie sau corecţiei chirurgicale a insuficienţei mitrale severe sau defectului septal ventricular dobândit. În unele cazuri, este folosită în chirurgia cardiacă în perioada postoperatorie precoce. Uneori, se poate folosi la pacienţii cu stare critică până în momentul în care se poate realiza transplantarea. Noi procedee de asistare cardiovasculară sunt în curs de testare în studii clinice. Rolul transplantului cardiac este descris în Capitolul 12. Altă complicaţie a insuficienţei cardiace cronice este tromboembolismul. Mulţi medici recomandă anticoagularea cu warfarină la pacienţii cu dilataţie importantă de ventricul stâng şi reducere severă a fracţiei de ejecţie, în special dacă există semne EKG de trombus intraventri-cular. Pacienţii cu fibrilaţie atrială concomitentă trebuie să primească tratament anticoagulant.

EDEMUL PULMONAR ACUT

Măsurile terapeutice iniţiale în edemul pulmonar acut cardiogen (Figura 4-2) includ de regulă administrarea de oxigen şi nitroglicerină sublingual (care poate fi utilă şi în etiologiile nonischemice datorită acţiunii sale de scădere a presarcinii). Tratamentul standard constă în administrarea de furosemid (20-80 mg intravenos, în funcţie de starea clinică a pacientului). Morfina (3-5 mg intravenos) poate contribui la ameliorarea simptomelor acute; trebuie însă ţinut cont de depresia respiratorie care poate apare la pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică. Dacă presiunea arterială sistemică permite (de obicei presiunea sistolică ≥ 90-100 mm Hg), se poate administra nitroglicerină în perfuzie intravenoasă (vezi Tabelul 4-4). Dacă răspunsul nu este adecvat sau dacă etiologia este insufi-cienţa mitrală sau aortică importantă sau hipertensiunea arterială sistemică severă, se poate administra nitroprusiat de sodiu. Se impune monitorizarea atentă a presiunii arteriale şi evaluarea clinică a perfuziei periferice. Evaluarea stării clinice a pacientului şi a răspunsului la tratament include pulsoximetrie digitală şi analiza gazelor în sângele arterial. Dacă hipoxia severă nu răspunde rapid la tratament sau dacă există acidoză respiratorie, este necesară intubarea şi ventilaţia mecanică. Monitorizarea cu ajutorului cateterului cu balon în artera pulmonară este deseori utilizată la pacienţii care nu răspund la tratament sau care necesită administrarea de medicamente vasoactive pentru menţinerea presiunii arteriale. Această tehnică este, de asemeni, indicată atunci când nu există certitudinea etiologiei cardiogenice a edemului pulmonar sever. În unele cazuri de edem pulmonar refractar la tratament, poate fi utilă contrapulsaţia intraaortică cu balon.

Tratamentul edemului pulmonar include depistarea cauzei şi îndepărtarea pe cât posibil a acesteia. Evaluarea implică pe lângă examenul fizic, EKG, radiografie toracică, enzime cardiace, şi ecocardiografie. Probele biologice includ hemograma completă, electroliţii (se acordă atenţie deosebită menţinerii nivelului normal al potasemiei), azotul ureic şi creatinina.

INSUFICIENŢA CARDIACĂ DIASTOLICĂ

Mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă stângă prezintă reducerea funcţiei sistolice a ventriculului stâng împreună cu grade diferite de disfuncţie diastolică. Există însă un număr de pacienţi la care predomină disfuncţia diastolică în condiţiile unei funcţii sistolice normale sau aproape normale (Tabelul 4-5). Ventriculul necompliant duce la creşterea presiunilor ventriculare, atriale şi venoase pulmonare. Simptomul major este dispneea şi poate să apară edem pulmonar. Cauzele disfuncţiei diastolice includ boala coronariană, hipertensiunea arterială sistemică, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică şi cardiomiopatiile infiltrative. Disfuncţia diastolică trebuie suspectată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă dar cu funcţie sistolică normală sau aproape normală. Ecocardiografia are un rol important în diagnostic, ca şi ecocardiografia doppler şi tehnicile radionuclidice.

Tratamentul insuficienţei cardiace diastolice implică identificarea şi corectarea factorului cauzal, de exemplu ischemia sau hipertensiunea. Diureticele şi nitraţii pot fi administraţi cu atenţie pentru a reduce presiunea de umplere a ventriculului stâng (şi deci dispneea). Totuşi, pacienţii cu disfuncţie diastolică pot necesita presiuni mai mari decât normal pentru o umplere adecvată a ventriculului necompliant. Diuretizarea excesivă poate duce la scăderea debitului cardiac şi a presiunii arteriale. Blocantele canalelor de calciu şi blocantele beta adrenergice.pot îmbunătăţi funcţia diastolică. Rolul acestora în tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice este descris în Capitolul 9. Agenţii inotropici nu sunt eficienţi la pacienţii cu disfuncţie diastolică izolată iar în unele situaţii clinice pot fi chiar nocivi.

BIBLIOGRAFIE

ACC/AHA Task Force: Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Circulation 1995; 92:2764-2784.

Bonow RO, Udelson JC: Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanism and management. Ann Intern Med 1992; 117:502-510.

Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK: Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. Arch Intern Med 1994; 154:1905-1914.

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:303-310.

5 Cardiopatiile congenitale

Cardiopatiile congenitale sunt acele boli ale inimii prezente încă de la naştere. Ele apar la aproximativ 6-8 cazuri din 1000 născuţi vii. Anomaliile diferă mult între ele atât ca tip cât şi în ceea ce priveşte impactul lor asupra funcţiei cardiace. Leziunile şi efectele lor circulatorii se pot modifica în cursul schimbărilor majore ale circulaţiei care au loc la naştere (vezi Capitolul 1), şi pot apare alte modificări structurale în cursul următoarelor săptămâni, luni sau ani. Unele leziuni, de exemplu defectul septal ventricular, pot să dispară spontan. Dimpotrivă, o valvă aortică bicuspidă poate funcţiona normal la naştere şi nu devine clinic manifestă decât peste zeci de ani, când îngroşarea şi calcificarea secundară duc la apariţia stenozei aortice.

În majoritatea cazurilor de cardiopatii congenitale nu se poate determina o cauză specifică a malformaţiei. Unele leziuni cardiace congenitale sunt ereditare, însă o anomalie cromozomială determinată şi un pattern distinct de transmitere apar doar la un număr mic de pacienţi. Exemplele includ sindromul Holt-Oram, care de obicei asociază hipoplazia policelui (sau altă malformaţie de membru superior) şi defect septal atrial de tip ostium secundum, şi trisomia 21 sau sindromul Down în care pot apare anomalii ale endocardului. Expunerea la agenţi teratogeni sau factori de mediu şi infecţiile materne (de exemplu rubeola) în timpul sarcinii pot duce la apariţia cardiopatiilor congenitale.

Cardiopatiile congenitale pot fi clasificate în diferite moduri. Subiectul acestui capitol îl constituie cardiopatiile congenitale care sunt întâlnite la adulţi (Tabelul 5-1), şi anume acele leziuni care în evoluţia lor naturală sau după intervenţie chirurgicală în copilărie permit supravieţuirea până la vârsta adultă. Acest ultim grup a crescut remarcabil iar pacienţii prezintă probleme specifice care sunt cel mai bine rezolvate de medicii şi personalul auxiliar cu pregătire în acest domeniu. Pentru unii dintre pacienţii adulţi cu cardiopatii congenitale cianogene abordarea diagnostică şi terapeutică trebuie să ia în considerare şi afecţiunile hematologice secundare (de exemplu, policitemia). Pacienţii au de asemenea un risc crescu de endocardită, ceea ce necesită antibioterapie profilactică în cazul lucrărilor stomatologice sau a altor proceduri asociate cu bacteriemie. Ecocardiografia (inclusiv tehnicile doppler şi flux color) joacă un rol important în evaluarea pacienţilor cu cardiopatii congenitale.

VALVA AORTICĂ BICUSPIDĂ

Valva aortică bicuspidă congenitală apare la aproape 2% din populaţia generală şi este mai frecventă la bărbaţi decât la femei. Valva aortică bicuspidă poate funcţiona normal pe tot parcursul vieţii, sau se poate fibroza şi calcifica progresiv, ducând la stenoză aortică care necesită înlocuirea chirurgicală, de regulă în decada a patra sau a cincea de viaţă. În alte cazuri, poate apare insuficienţă aortică progresivă. Insuficienţa aortică poate, de asemeni, complica o endocardită infecţioasă pe o valvă aortică bicuspidă. Evaluarea şi tratamentul stenozei aortice şi insuficienţei aortice sunt descrise în Capitolul 6. Chiar şi o valvă aortică bicuspidă cu funcţie satisfăcătoare poate determina un suflu ejecţional mezosistolic de gradul 1 sau 2 la baza dreaptă. Diagnosticul este întărit de prezenţa concomitentă a unui suflu ejecţional sistolic şi a unui murmur diastolic dulce de regurgitare aortică. De obicei, diagnosticul este confirmat ecocardiografic. Chiar dacă funcţia este, în general, normală, diagnosticul este important pentru că impune profilaxia endocarditei şi urmărirea adecvată a pacientului. Trebuie subliniat că mai există şi alte tipuri, mai rare, de obstrucţie a ejecţiei ventriculului stâng, inclusiv stenozele aortice supravalvulară şi subvalvulară. Aceasta din urmă este caracterizată printr-o obstrucţie membranoasă discretă. În timp ce clicul ejecţional poate semnala începutul murmurului stenozei aortice valvulare, acesta nu este, de obicei, prezent în cazul obstrucţiei non-valvulare.

COARCTAŢIA DE AORTĂ

Termenul de coarctaţie indică o îngustare localizată a aortei. De obicei, se localizează imediat sub originea

TABELUL 5- 1 **Caracteristicile principalelor cardiopatii congenitale***

Tip	Caracteristici semiologice	EKG	Radiografie toracică
Defect septal atrial	Suflu sistolic ejecţional la nivelul valvei pulmonare Dedublare distanţată şi fixă a Z2 Suflu diastolic tricuspidian Impuls sistolic al VD palpabil parasternal	rSr' sau rSr's'; deviere la stânga a axului electric în caz de defect ostial primar	Arteră pulmonară dilatată şi creşterea imaginilor pulmonare vasculare (stază pulmonară)
Defect septal ventricular	Suflu ± freamăt holosistolic parasternal stâng Z2 normal sau moderat dedublat Suflu diastolic şi Z3 Şoc apexian puternic şi deplasat lateral; apare şi impuls parasternal	Hipertrofie biventriculară sau ventriculară stângă	Cardiomegalie Stază pulmonară şi arteră pulmonară dilatată
Persistenţa canalului arterial	Creşterea amplitudinii pulsului arterial Şoc apexian hiperdinamic Suflu continuu "de maşinărie"	Hipertrofie de VS	Stază pulmonară şi arteră pulmonară dilatată; dilataţia AS, VS; câteodată, canal arterial calcificat
Stenoză aortică valvulară congenitală	Scăderea amplitudinii pulsului şi ascensiune mai lentă a pantei ascendente a pulsului carotidian Şoc apexian susţinut Z4; suflu sistolic ejecţional ± freamăt Z2 unic sau dedublat paradoxal Adeseori, insuficienţă aortică concomitentă	Hipertrofie de VS	Dilataţie poststenotică a aortei VS dilatat
Stenoză pulmonară valvulară	Unda a a pulsului jugular mare Impuls parasternal al VD Clic de ejecţie pulmonar Suflu sistolic de ejecţie ± freamăt în spaţiul II intercostal stâng Z2 dedublat distanţat cu P2 slabă sau inaudibilă Z4 ventricular drept	Hipertrofie de VD Anomalii ale AD	Circulaţie pulmonară normală sau redusă Dilataţie poststenotică a arterei pulmonare principale sau a arterei pulmonare stângi Dilataţie a AD şi VD
Coarctaţie de aortă	Scăderea PA la nivelul membrelor inferioare Puls femural întârziat, diminuat Suflu de coarctaţie mezosistolic pe marginea stângă a sternului sau posterior în zona interscapuloverterbrală stângă Suflu continuu la nivelul colateralelor Şoc apexian susţinut; Z4 Adeseori, valvă aortică bicuspidă asociată	Hipertrofie de VS	Aortă ascendentă dilatată Hipertrofie de VS Dilataţie aortică poststenotică Eroziuni ale marginilor inferioare ale coastelor (flux colateral prin arterele intercostale)
Boala Ebstein	Necianogenă sau cianogenă (şunt dreapta-stânga prin creşterea presiunii în AD) Creşterea presiunii jugulare şi undă regurgitantă Suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană accentuat în inspir Dedublare distanţată a Z2; Z4 şi Z3	Anomalii ale AD Bloc de ramură dreaptă PR prelungit Preexcitaţie ventriculară	AD dilatat Circulaţie pulmonară normală sau scăzută
Tetralogia Fallot	De obicei, cianogenă Hipocratism digital Suflu ejecţional intens pe marginea stângă a sternului P2 slab sau absent	Hipertrofie de VD Anomalii ale AD	Cord "în sabot" datorită hipertrofiei VD, arterei pulmonare mici şi VS mic Circulaţie pulmonară normală sau scăzută

* Semnele fizice sunt în funcţie de severitatea leziunilor şi de anomaliile asocaite (vezi textul) EKG = electrocardiogramă; AD = atriu drept; VD = ventricul drept; AS = atriu stâng; VS = ventricul drept

arterei subclavii stângi sau imediat după inserţia *ligamentum arteriosum*. Aproximativ 25% dintre pacienţi prezintă simultan şi valvă aortică bicuspidă. De asemenea, se poate asocia cu anevrisme ale poligonului Willis; ruperea unui anevrism este o complicaţie cataclismică. Mulţi pacienţi sunt asimptomatici în momentul diagnosticului şi pot supravieţui până la vârsta adultă chiar dacă nu se intervine chirurgical. Cu toate acestea, speranţa de supravieţuire este redusă şi, fără intervenţie chirurgicală, sub 50% dintre pacienţi ajung la vârsta de 40 ani. Principalele complicaţii sunt reprezentate de insuficienţa cardiacă congestivă, disecţia sau ruptura de aortă,

endocardita sau endarterita infecțoasă și hemoragia cerebrală. Intervenția chirurgicală de elecție este recomandată la copiii (adeseori la vârsta de 5-6 ani) sau adulții tineri cu coarctație semnificativă. Decizia de a aplica sancțiunea chirurgicală poate fi mai dificilă în cazul coarctației necomplicate la pacienții de peste 50 ani. Hipertensiunea poate persista sau poate chiar apare după intervenția chirurgicală.

Coarctația este de obicei suspectată atunci când se observă că un pacient cu hipertensiune arterială sistemică prezintă puls femural întârziat (hiatus radio-femural) și că diferența dintre presiunile arteriale sistolice de la brațul drept și membrele inferioare este de 30 mm Hg sau mai mare. Apar de obicei semne de hipertrofie ventriculară stângă.

STENOZA VALVEI PULMONARE

Obstrucția congenitală a ejecției ventriculare drepte apare de obicei la nivelul valvei pulmonare (stenozele supravalvulare sau subvalvulare sunt mult mai rare). Stenoza valvei pulmonare poate determina hipertrofia infundibulum-ului ventricular drept, producând stenoză subvalvulară infundibulară secundară. Valva pulmonară stenotică are o formă caracteristică de dom. Suflul este prezent de la naștere. Simptomatologia și semnele fizice sunt determinate de severitatea stenozei și de răspunsul ventriculului drept la supraîncărcarea de presiune. Pacienții simptomatici pot acuza dispnee sau fatigabilitate. În cazul stenozei moderate sau severe unda a a pulsului jugular este proeminentă și apar pulsații ample ale ventriculului drept de-a lungul marginii stângi a sternului. Zgomotul al doilea cardiac este larg dedublat, reflectând ejecția prelungită a ventriculului drept. Suflul mezosistolic de ejecție se aude cel mai bine pe marginea stângă a sternului. Stenoza valvulară pulmonară se poate însoți de un zgomot de ejecție. Pe măsură ce stenoza se agravează, zgomotul de ejecție se apropie de zgomotul 1 cardiac și suflul devine mai lung.

Tratamentul pacienților cu stenoză pulmonară ușoară se poate limita la profilaxia endocarditei. Pentru cei cu obstrucție semnificativă (gradient de presiune peste 50 mm Hg), valvuloplastia percutanată cu balon a înlocuit în mare parte valvuloplastia pe cale chirurgicală.

DEFECTUL SEPTAL ATRIAL

Defectele septale atriale se clasifică în funcție de localizarea lor. Defectele de tip ostium secundum apar în regiunea fosei ovale. Defectele de tip ostium primum se localizează în porțiunea inferioară a septului și se pot asocia cu alte anomalii ale endocardului, cum ar fi defectul septal ventricular. Defectele septale atriale de tip sinus venosus sunt localizate în porțiunea superioară a septului. Acestea, extrem de rare, se pot asocia cu anomalii parțiale ale întoarcerii venoase pulmonare la vena cavă superioară sau atriul drept. Defectul septal atrial necomplicat duce la o supraîncărcare de volum a ventriculului drept. Magnitudinea șuntului stânga-dreapta este determinată de mărimea defectului și de complianța relativă a celor doi ventriculi.

Defectul septal atrial este una dintre cele mai des întâlnite leziuni cardiace congenitale la adolescenți și adulți. Tipul cel mai frecvent este ostium secundum. Pacienții sunt deseori asimptomatici în copilărie și în prima parte a vieții adulte. Hipertensiunea pulmonară și apariția afectării vasculare pulmonare sunt rare, dar pot apare la un procent mic din pacienții la care șuntul este mare. Deși pacienții cu defect septal atrial pot ajunge la vârste înaintate, speranța de viață în cazul unui defect important este redusă. La pacienții în vârstă se pot supraadăuga alte afecțiuni (cum ar fi boala coronariană sau hipertensiunea arterială) care reduc complianța ventriculului stâng crescând astfel cantitatea de sânge șuntată către ventriculul drept deja supraîncărcat. În evoluție poate apare insuficiența cardiacă congestivă, ca și alte complicații cum ar fi fibrilația atrială sau alte aritmii ventriculare.

Suflul asociat cu defectul septal atrial necomplicat este un suflu de ejecție, rezultat din creșterea fluxului din ventriculul drept. Presiunile în atriul stâng și drept sunt identice, iar fluxul sanguin prin defectul septal nu contribuie în mod direct la apariția suflului. Supraîncărcarea de volum a ventriculului drept duce, de asemenea, la prelungirea ejecției ventriculare drepte. Din acest motiv, zgomotul al doilea cardiac este larg și persistent dedublat. Ecocardiografia transtoracică, dar mai ales cea transesofagiană, poate pune în evidență defectul septal atrial, iar injectarea intravenoasă de soluție salină (ecocardiografia de contrast) poate vizualiza șuntul la nivelul atriilor. Ecocardiografia poate aprecia, de asemeni, dimensiunile ventriculului drept și poate evidenția mișcări ale acestuia sugestive pentru supraîncărcarea de volum. Majoritatea pacienților cu defect septal atrial și rații

TABELUL 5- 2 Semnele fizice ale fenomenului Eisenmenger*

Semne de hipertensiune arterială pulmonară
Undă a jugulară proeminentă (scăderea complianței ventriculare datorită hipertrofiei VD)
Undă jugulară regurgitantă (dacă există insuficiență tricuspidiană funcțională)
VD palpabil parasternal stâng
Pulsațiile arterei pulmonare palpabile (în spațiul II intercostal stâng)
Suflu de ejecție pulmonar
P2 intens
Suflu diastolic descrescent de insuficiență pulmonară (suflu Graham Steell)
Suflu holosistolic de insuficiență tricuspidiană
Cianoză
Hipocratism digital
Policitemie

* Nu toate semnele sunt prezente în fiecare caz VD = ventricul drept

ale şuntului pulmonar-sistemic mai mari de 1,5 necesită corecţie chirurgicală, de preferinţă în copilărie.

DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

Defectele septale ventriculare mici au tendinţa de a se închide spontan în copilărie; cele mari duc încă din copilărie la apariţia unor simptome şi complicaţii care impun corecţia chirurgicală. De aceea, defectul septal ventricular este rar întâlnit la adulţi. Când defectul este larg, fluxul sanguin pulmonar din şuntul stânga-dreapta împreună cu afectarea vasculară pulmonară secundară duc la creşterea semnificativă a presiunii în artera pulmonară şi a rezistenţei vasculare pulmonare. În această situaţie, şuntul stânga-dreapta este înlocuit de un şunt dreapta-stânga, cu apariţia desaturării arteriale în oxigen şi a cianozei (complexul Eisenmenger). Deşi complexul Eisenmenger a fost descris iniţial ca o complicaţie a defectului septal ventricular, acest fenomen poate complica şi alte cardiopatii congenitale în care un şunt iniţial stânga-dreapta este înlocuit de un şunt dreapta-stânga datorită creşterii semnificative a rezistenţei vasculare pulmonare şi apariţiei hipertensiunii pulmonare. La pacienţii cu fenomen Eisenmenger apar sincope, hemoptizii, dureri toracice şi policitemie (Tabelul 5-2). Odată cu apariţia fenomenului Eisenmenger, beneficiul corectării chirurgicale a defectului este limitat, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare fiind ireversibilă şi mortalitatea operatorie fiind ridicată.

Suflul din defectele septale ventriculare mici sau moderate este holosistolic, frecvent însoţit de tril, şi se aude cel mai bine pe marginea stângă a sternului. Ecocardiografia doppler, inclusiv cu substanţă de contrast, contribuie la evaluarea defectului septal ventricular. Pacienţii la care defectul şi şuntul sunt mici pot necesita doar profilaxia endocarditei. Pentru adulţii la care defectul este mai mare şi raţia şuntului peste 1,5, se poate lua în considerare corectarea chirurgicală, în absenţa creşterii semnificative a rezistenţei vasculare pulmonare.

PERSISTENŢA CANALULUI ARTERIAL

În mod normal, canalul arterial (ductus arteriosus) se închide funcţional la câteva ore după naştere, iar anatomic se închide în primele 4-8 săptămâni de viaţă. Neînchiderea canalului arterial duce la persistenţa comunicării între aortă şi artera pulmonară. Persistenţa canalului arterial (PCA) este mai frecventă la copiii născuţi prematur şi la cei născuţi la mare altitudine. PCA se poate însoţi de alte leziuni cardiace congenitale, cum ar fi coarctaţia de aortă şi defectul septal ventricular.

Cantitatea sângelui şuntat prin canalul arterial deschis şi consecinţele hemodinamice depind în mare parte de mărimea canalului şi de nivelul rezistenţei vasculare pulmonare. Scăderea normală a rezistenţei vasculare pulmonare după naştere este urmată de o creştere a şuntării stânga-dreapta. Dacă dimensiunea canalului este mică, prognosticul din punct de vedere cardiac este foarte bun şi riscul cel mai important este endarterita infecţioasă. Dacă ductul este mare, se produce supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng şi congestia circulaţiei pulmonare. Persistenţa unui canal arterial mare se poate complica prin apariţia modificărilor vasculare pulmonare, cu fenomen Eisenmenger şi creşterea rezistenţei vasculare pulmonare. În cazul în care rezistenţa vasculară pulmonară o egalează sau o depăşeşte pe cea sistemică, şuntul stânga-dreapta este înlocuit de cel dreapta-stânga. Aceasta poate determina cianoză "diferenţiată", care apare la nivelul membrelor inferioare (întrucât sângele neoxigenat pătrunde în aortă distal de artera subclavie stângă). Creşterea presiunii intracardiace drepte poate determina insuficienţă ventriculară dreaptă.

Suflul caracteristic pentru persistenţa de canal arterial este continuu şi are timbru "de maşinărie", fiind mai uşor audibil la nivelul spaţiilor parasternale unu, doi şi trei. În cazul în care şuntul este larg, poate apare dilatarea ventriculului stâng. Dacă apare fenomenul Eisenmenger, apar semne de hipertensiune arterială pulmonară şi suflul caracteristic PCA poate să dispară. PCA poate fi evaluat prin ecocgarife Doppler.

Pacienţilor cu PCA trebuie să li se administreze profilaxia endarteritei în cazul oricărei intervenţii stomatologice şi al altor proceduri asociate cu bacteriemie. Practic, toţi pacienţii cu PCA (cu excepţia celor prea bătrâni sau cu boli concomitente severe) cu şunt stânga-dreapta persistent trebuie să fie operaţi (operaţia scăzând şi riscul de endarterită). Intervenţia este grevată de riscuri foarte mici şi nu necesită by-pass cardio-pulmonar. Intervenţia chirurgicală este contraindicată la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară severă şi fenomen Eisenmenger.

TETRALOGIA FALLOT

Tetralogia Fallot este cea mai frecventă cardiopatie congenitală cianogenă diagnosticată la adult. Componentele ei sunt reprezentate de defect septal ventricular, stenoză pulmonară, deplasare la dreapta a aortei (care devine "călare" pe defectul septal ventricular) şi hipertrofie ventriculară dreaptă. Defectul ventricular drept este nonrestrictiv, iar presiunile intraventriculare drepte ajung la nivelul celor din circulaţia sistemică. Câteodată, stenoza pulmonară este uşoară, iar pacienul nu este cianotic. Mai adeseori, stenoza pulmonară este mare şi există şunt dreapta-stânga care se desfăşoară prin defectul septal ventricular. Efortul şi alte situaţii asociate cu scăderea rezistenţei vasculare sistemice pot agrava şuntul dreapta-stânga şi cianoza. Complicaţiile sunt reprezentate de endocardită şi abcese cerebrale. La unii pacienţi, poate apare policitemie.

Pacienţii cu tetralogie Fallot sunt, în general, supuşi intervenţiei chirurgicale paliative sau corective încă din cursul copilăriei. Fără intervenţie chirurgicală, supravieţuirea dincolo de vârsta de 20-30 ani este

excepțională, deși nu imposibilă. În anumite situații, și adulții pot beneficia de intervenție chirurgicală.

Alte cardiopatii congenitale compatibile cu supraviețuirea la vârste adulte sunt mai rar întâlnite: *situs inversus*, boala Ebstein, transpoziția corectată congenitală a arterelor mari și originea ectopică a arterelor coronare. Blocul atrio-ventricular congenital complet și displazia ventriculară dreaptă (care se poate asocia cu tahicardie ventriculară) sunt descrise în Capitolul 8.

În boala Ebstein, apare malinserția unei părți a aparatului tricuspidian, care este deplasat inferior în interiorul ventriculului drept. În felul acesta, o parte a ventriculului drept aparține, din punct de vedere funcțional, atriului drept ("atrializarea" ventriculului drept). În consecință, apar regugitație tricuspidiană și alterarea funcției ventriculare drepte. Presiunile din interiorul atriului drept sunt crescute și, în cazul în care se asociază defect septal atrial sau *foramen ovale* patent, poate apare șunt dreapta-stânga. Pacienții cu boală Ebstein pot prezenta aritmii supraventriculare (inclusiv fibrilație sau flutter atriale). Boala Ebstein se poate asocia cu preexcitația ventriculară (sindrom Wolff-Parkinson-White), după cum se descrie în Capitolul 8.

Transpoziția congenitală corectată a arterelor mari se caracterizează prin transpoziția aortei și a arterei pulmonare și prin inversarea ventriculilor. În felul acesta, sângele venos sistemic trece din atriul drept prin valva mitrală către ventriculul drept din punct de vedere morfologic, dar stâng din punct de vedere funcțional și apoi în artera pulmonară. Invers, ventriculul drept din punct de vedere morfologic, dar stâng din punct de vedere funcțional primește sângele din atriul stâng și îl trimite în aortă. Pot apare atât supraviețuirea la vârsta adultă cât și prezervarea unei funcții cardiace normale, dar se poate dezvolta și insuficiența ventriculului sistemic. Alte complicații sunt reprezentate de apariția blocului atrio-ventricular. Transpoziția congenitală corectată se poate asocia cu alte anomalii, inclusiv defectul septal ventricular și boala Ebstein a valvei tricuspide.

Anomaliile congenitale ale arterelor coronare sunt reprezentate de originea arterei circumflexe la nivelul sinusului Valsalva drept. În cazul în care o arteră coronară aberantă trece printre aortă și trunchiul pulmonar (de exemplu, artera coronară stângă care pleacă din sinusul coronar drept), atunci pot apare angină pectorală, infarct miocardic sau moarte subită, mai ales în caz de efort fizic. Fistulele arterio-venoase coronare pot drena în una din camerele inimii (de exemplu, în ventriculul drept), vena cavă sau o venă pulmonară și pot determina apariția unui suflu continuu. În funcție de debitul fistulei, și de locul în care se varsă, poate apare ischemie miocardică. În unele cazuri, ecografia poate detecta vasele fistuloase dilatate.

CONSIDERAȚII GENERALE ÎN EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL ADULȚILOR CU CARDIOPATII CONGENITALE

Îngrijirea adulților cu cardiopatii congenitale complexe presupune din ce în ce mai frecvent și pe cea a pacienților care au fost supuși intervenției chirurgicale în primul an de viață sau în copilărie. Aceștia, ca și pacienții care nu fost niciodată operați, pot ridica numeroase probleme, cum ar fi recomandări privitoare la efortul fizic, sfat genetic, sarcină sau probleme legate de locul de muncă. De asemenea, unii pacienți sunt expuși riscului de a dezvolta anomalii secundare și aritmii cardiace sau tulburări de conducere. Pacienții cu cardiopatii congenitale cianogene pot prezenta eritrocitoză secundară; atunci când apar decompensarea sau simptomele (de exemplu, simptomele hipervâscozității), se poate indica flebotomia (după excluderea deshidratării și a deficitului de fier). Hiperuricemia și tulburările ușoare ale hemostazei pot de asemenea apare. Din cauza complexității situațiilor, ele trebuie abordate exclusiv de medici cu pregătire și experiență în cardiopatiile congenitale cianogene.

BIBLIOGRAFIE

American College of Cardiology Bethesda Conference Report: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities, B26, 1994.

O'Fallo WM, Weidman WH (Eds.): Report from the Second Joint Study on the Natural History of Congenital Heart Defects (NHS-2). Circulation 1993; 87(Suppl I):1-26.

Perloff JK, Child JS: Congenital Heart Disease in Adults. Philadelphia: WB Saunders, 1991.

6 Valvulopatiile dobândite

CONSIDERAȚII GENERALE

Multe dintre bolile valvulare duc la încărcarea excesivă a inimii. În cazul stenozei aortice sau pulmonare, de exemplu, există o supraîncărcare de presiune, iar hipertrofia ventriculară este un mecanism compensator major. Alte leziuni, ca de exemplu insuficiența aortică, supun ventriculul la o supraîncărcare de volum, iar dilatația ventriculară este mecanismul compensator major. Când leziunea valvulară se dezvoltă lent, mecanismele compensatorii pot menține pentru un timp funcția cardiacă globală. În ultimă instanță, încărcarea excesivă duce la disfuncția secundară și, în mare parte, ireversibilă a miocardului. La mulți pacienți cu insuficiență cardiacă datorată unei valvulopatii, insuficiența cardiacă are la bază atât efectele mecanice ale leziunii valvulare cât și disfuncția miocardică secundară. Când leziunea valvulară este acută și severă, ca insuficiența aortică din endocardită, insuficiența cardiacă poate apare chiar în condițiile unei funcții miocardice contractile normale.

Ecocardiografia și tehnica doppler sunt de mare importanță în diagnosticul bolilor valvulare și în aprecierea severității acestora. În unele cazuri, ele pot evidenția necesitatea cateterismului cardiac. Oricum, cateterismul cardiac rămâne metoda standard de evaluare a majorității pacienților care necesită corectare chirurgicală. Acest lucru este valabil mai ales în cazul polivalvulopatiilor și atunci când trebuie evaluată boala coronariană datorită vârstei sau simptomatologiei pacientului.

Decizia în ceea ce privește dacă și când trebuie efectuată intervenția chirurgicală de corectare sau de protezare valvulară se bazează pe mai multe considerații și poate fi dificilă. Deseori, se bazează pe simptomele și semnele fizice ale pacientului, în condițiile cunoașterii istoriei naturale a leziunii valvulare respective. Starea funcțională a ventriculului stâng este și ea un determinant important. Ideal este ca intervenția corectivă să fie practicată înainte de apariția leziunilor miocardice. În anumite valvulopatii, afectarea miocardică se poate produce înainte de apariția simptomatologiei limitative. Intervenția chirurgicală poate însemna în anumite cazuri corectarea valvei naturale, dar în majoritatea cazurilor valva este înlocuită printr-o proteză. În afara riscului operator, în cazul valvelor prostetice pot apare complicații sau difuncționalități (discutate ulterior). Din această cauză, este important ca intervenția chirurgicală să fie efectuată într-un moment în care beneficiile ei depășesc riscurile și când este de așteptat o îmbunătățire semnificativă a simptomatologiei sau a prognosticului.

Pacienții cu valvulopatii (inclusiv cei cu proteze valvulare) au un risc crescut de apariție a endocarditei bacteriene. În consecință, este importantă igiena cavității bucale, ca și antibioterapia profilactică în cazul lucrărilor stomatologice sau altor procedee asociate cu bacteriemie.

STENOZA AORTICĂ

Stenoza aortică poate fi de natură congenitală (de exemplu, valvă aortică bicuspidă), reumatismală, sau poate apare prin degenerarea și calcificarea unei valve tricuspide (Tabelul 6-1). Când stenoza aortică este de natură reumatismală, ea se poate însoți de o valvulopatie mitrală. La adulții tineri sau de vârstă mijlocie, cea mai frecventă este valva aortică bicuspidă cu fibrozare și calcificare progresivă. Pacienții în vârstă de peste 65 ani au de regulă stenoză aortică prin calcificarea unei valve tricuspide. Stenoza aortică este mult mai frecventă la bărbați. Obstrucția fluxului duce la hipertrofia ventriculului stâng. De obicei, simptomele nu apar până în faza în care obstrucția este deja avansată. Simptomele cele mai importante sunt angina pectorală, sincopa și dispneea. Angina poate apare în absența cardiopatiei coronariene din cauza necesităților crescute de oxigen asociate cu hipertrofia și tensiunea parietală crescută împreună cu scăderea fluxului coronarian diastolic. Dispneea este consecutivă disfuncției diastolice asociate cu creșterea postsarcinii și cu ventriculul hipertrofiat necompliant. Într-o fază tardivă a evoluției, poate apare și disfuncție sistolică. Apariția oricăruia dintre simptomele majore în condițiile unei stenoze aortice severe indică un risc crescut de mortalitate (Figura 6-1) și constituie indicație de intervenție chirurgicală. Speranța medie de viață după apariția simptomelor este de 2-3 ani (cu excepția cazului în care simptomele se datorează insuficienței cardiace). Deși simptomele joacă un rol important în aprecierea momentului intervenției chirurgicale, moartea subită poate fi unicul simptom la un mic număr de pacienți. Datorită

TABELUL 6- 1 Cauzele valvulopatiilor la adulți

Stenoza aortică
Valva aortică bicuspidă
Calcificarea valvei aortice tricuspide
Insuficiența aortică
Valvă aortică bicuspidă
Dilatația bulbului aortic
Reumatică (dacă există și stenoză mitrală asociată)
Endocardită
Stenoză mitrală
Reumatică
Insuficiență mitrală
Prolaps de valvă mitrală
Cardiopatie ischemică (de exemplu, disfuncție de mușchi papilar)
Dilatația ventriculului stâng
Calcificarea inelului mitral
Reumatică
Insuficiență tricuspidiană
Funcțională (de exemplu, prin dilatație / insuficiență ventriculară dreaptă)
Prolaps de valvă tricuspidă
Endocardită

faptului că simptomele (și, probabil, moartea subită) sunt adesea determinate de efort, activitățile obositoare și sportul de performanță trebuie să fie evitate de către pacienții cu stenoză aortică, chiar dacă aceasta este ușoară sau moderată. Suflul de ejecție din stenoza aortică este în mod caracteristic aspru, se aude bine în focarul aortic și iradiază la baza gâtului (Tabelul 6-2). Deși este adeseori puternic, intensitatea suflului poate să scadă în stenozele avansate, pe măsură ce debitul cardiac se reduce. Durata suflului este legată de severitatea obstrucției. Dacă ritmul este sinusal, se poate auzi un al patrulea zgomot cardiac. Palparea toracelui poate evidenția pulsațiile ample determinate de hipertrofia ventriculară stângă. Pulsul

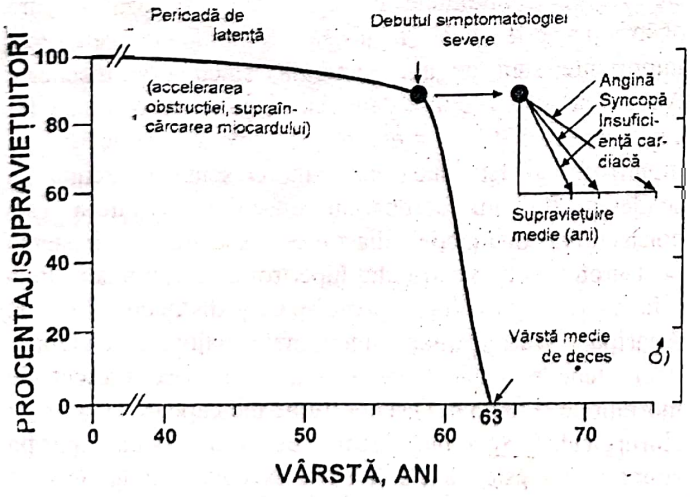


Figura 6-1

Istoria naturală a stenozei aortice în lipsa tratamentului chirurgical. (Reprodusă cu permisiune din partea d-lui Ross J Jr, Braunwald E: Aortic Stenosis. Circulation 1968; 38[suppl. V]: 61. Copyright 1968 American Heart Associaton.)

carotidian (Figura 6-2) este în mod caracteristic redus în amplitudine și cu durată prelungită (*pulsus parvus et tardus*). În unele cazuri, se poate palpa freamăt carotidian. Aceste semne fizice pot fi însă influențate de modificările intrinseci ale carotidelor care apar la vârstnici. Electrocardiograma (EKG) evidențiază adeseori modificări de hipertrofie ventriculară stângă.

Ecocardiografia și tehnica Doppler pot confirma prezența valvulopatiei aortice și pot aprecia starea ventriculului stâng. Severitatea obstrucției poate fi apreciată folosind metoda Doppler pentru măsurarea gradientului transvalvular și prin calcularea suprafeței valvei prin ecuația de continuitate. Este important de reținut că gradientul transstenotic depinde de debitul cardiac ca și de severitatea obstrucției. Dacă debitul cardiac este scăzut din cauza disfuncției ventriculare stângi asociate, un gradient mai mic poate reprezenta totuși o obstrucție valvulară severă. Majoritatea pacienților simptomatici la care se suspectează stenoză aortică severă sunt supuși cateterismului cardiac pentru confirmarea severității stenozei și pentru a determina dacă există cardiopatie coronariană concomitentă. O suprafață valvulară calculată $\leq 0.7 cm^2$ definește o stenoză aortică critică și, de obicei, se asociază cu un gradient transvalvular ≥ 50 mm Hg (dacă funcția ventriculului stâng este menținută). Intervenția chirurgicală este indicată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă. La majoritatea pacienților adulți, aceasta implică înlocuirea valvei cu o proteză valvulară. Deși riscul operator este mai mic și prognosticul este mai bun la pacienții cu funcție ventriculară stângă normală, prezența disfuncției ventriculare stângi nu contraindică protezarea valvei aortice. Spre deosebire de alte valvulopatii, corectarea stenozei aortice duce de regulă la ameliorarea funcției ventriculare stângi.

INSUFICIENȚA AORTICĂ (TABELELE 6-1 ȘI 6-2)

Insuficiența aortică cronică poate fi determinată de dilatația bulbului aortei ca și de afecțiuni ale valvei aortice. Afecțiunile valvei aortice includ valva aortică bicuspidă, boala reumatismală și endocardita. În funcție de etiologie, pot fi prezente concomitent atât insuficiența cât și stenoza aortică. Unele afecțiuni ale țesutului conjunctiv care afectează aorta ascendentă, cum ar fi sindromul Marfan, se asociază cu insuficiență aortică.

Insuficiența aortică duce la supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng, cu dilatația acestuia. Volumul-bătaie este crescut, deoarece ventriculul stâng pompează atât sângele care vine din atriul stâng cât și sângele regurgitat în ventricul în timpul diastolei. Pe măsură ce volumul regurgitat crește, crește și presiunea diastolică din ventriculul stâng. Deși regurgitarea aortică cronică poate fi tolerată pentru o perioadă îndelungată de timp, în cele din urmă, regurgitarea semnificativă duce la disfuncție miocardică secundară, care poate persista după corectarea

TABELUL 6- 2 **Semnele fizice, electrocardiografice şi radiologice caracteristice în valvulopatiile cronice dobândită**

	Semne fizice	EKG	Radiografia toracică
Stenoză aortică	Puls *parvus et tardus* (poate lipsi la pacienţii în vârstă sau cu insuficienţă aortică concomitentă); freamăt sistolic aspru Suflul ejecţional iradiază la baza gâtului; vârful intensităţii apare târziu în sistolă Şoc apexian susţinut, dar nu mult deplasat A_2 diminuat, A_2 unic sau dedublat paradoxal	Hipertrofie VS; adeseori, bloc de ramură stângă Arareori, bloc cardiac determinat de calcificarea sistemului de conducere	Hipertrofie VS fără dilataţie Dilataţie poststenotică a bulbului aortei Calcificare a valvei aortice
Insuficienţă aortică	Creşterea amplitudinii pulsului Puls carotidian bifid Creşeterea celerităţii şi a depresibilităţi pulsului Şoc apexian hiperdinamic şi deplasat lateral Suflu diastolic descrescător; durata determinată de severitate Suflu sistolic Galop protodiastolic (Z3)	Hipertrofie VS, adeseori cu unde Q adânci, înguste	Dilataţie VS şi aortică
Stenoză mitrală	Z1 intens Clacment de deschidere a mitralei (CDM) (intervalul Z2-CDM în relaţie inversă cu severitatea stenozei) Z1 nu este intens, şi CDM lipseşte dacă valva este foarte calcificată Semne de hipertensiune arterială pulmonară	Anomalii atriale stângi Fibrilaţie atrială frecventă Hipetrofia VD apare dacă există hipertensiune arterială pulmonară asociată	AS mare: dublu contur, deplasare posterioară a esofagului, împingerea în sus a bronhiei principale stângi Marginea stângă a inimii cu contur rectiliniu datorită măririi auriculului stâng VS mic sau de dimensiuni normale Artera pulmonară dilatată Congestie venoasă pulmonară
Insuficienţă mitrală	Şoc apexian hiperdinamic Echivalentul palpator al Z3 Dedublare largă a Z2 Suflu holosistolic apical cu iradiere spre axilă (suflul poate fi atipic în insuficienţa mitrală acută, disfuncţia de muşchi papilar sau prolapsul de valvă mitrală - vezi text)	Anomalii AS Hipertrofie VS Fibrilaţie atrială	AS şi VD dilatate Congestie venoasă pulmonară
Prolaps de valvă mitrală	Unul sau mai multe clicuri - adeseori mezosistolice - urmate de un suflu telesistolic Evenimente auscultatorii dinamice - vezi text Pacienţii pot fi longilini, prezintă *pectus excavatus*, sindrom de "spate drept"	Adeseori normal Câteodată, subdenivelare de ST şi/sau modificări ale undei T în derivaţiile inferioare	Depinde de gradul insuficienţei şi prezenţa sau absenţa acelor anormalităţi
Stenoză tricuspidiană	Distensie venoasă jugulară cu undă a proeminentă în caz de ritm sinusal Clacment de deschidere a tricuspidei şi uruitură diastolică pe marginea stângă a sternului - poate fi acoperită de o eventuală stenoză mitrală concomitentă Accentuarea clacmentului de deschidere şi a uruiturii în inspir	Anomalii AD Frecvent, fibrilaţie atrială	AD mare
Insuficienţă tricuspidiană	Distensie venoasă jugulară cu undă regurgitantă (sistolică) mare Suflu sistolic pe marginea stângă a sternului, accentuat în inspir Câteodată, uruitură diastolică Accentuarea Z3 al VD în inspir Hepatomegalie cu pulsaţii sistolice	Anomalii AD Adeseori, modificări determinate de cauza insuficienţei tricuspidiene	AD şi VD mărite Adeseori, modificări determinate de cauza insuficienţei tricuspidiene

* Semnele sunt influenţate de severitatea şi cronicitatea valvulopatiei
EKG = electrocardiogramă; AD = atriu drept; VD = ventricul drept; AS = atriu stâng; VS = ventricul drept

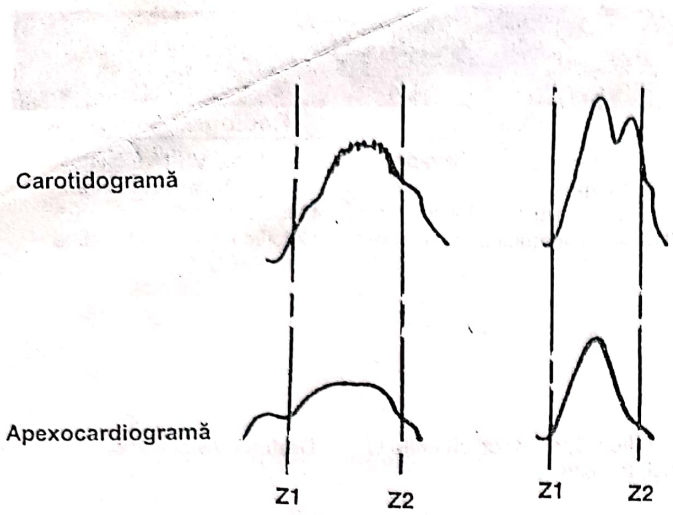


Figura 6-2

Reprezentarea schematică a carotidogramei şi a apexocardiogramei în stenoza aortică (stânga) şi insuficienţa aortică (dreapta) (pentru mai multe informaţii, vezi textul)

chirurgicală a insuficienței.

Pacienții cu insuficiență aortică ușoară sau moderată sunt, de obicei, asimptomatici. Chiar şi pacienți cu insuficiență aortică severă pot fi asimptomatici. Unii pacienți prezintă palpitații sau percep zgomote pulsatile la nivelul capului sau toracelui, datorate circulației hiperkinetice. Dispneea apare datorită creşterii presiunii venoase pulmonare. Atunci când apare insuficiența cardiacă congestivă, pacienții pot prezenta astenie şi fatigabilitate. Poate apare, de asemenea, angină pectorală - chiar dacă arterele coronare sunt normale - datorită scăderii perfuziei coronariene prin reducerea presiunii diastolice la nivelul aortei şi creşterea presiunii diastolice intraventriculare.

Creşeterea volmului-bătaie şi regurgitarea diastolică determină pulsul amplu caracteristic insuficienței aortice cronice. Şocul apexian este hiperdinamic şi deplasat lateral (Figura 6-2). Suflul diastolic descrescător are tonalitate înaltă şi este cel mai bine ascultat cu pacientul aplecat înainte. Un suflu sistolic de ejecție apare frecvent şi este atribuit debitului sistolic transvalvular crescut. De asemenea, apare frecvent al treilea zgomot cardiac. În insuficiențele aortice severe, se ascultă uneori la vârf un suflu diastolic cu tonalitate joasă (suflul Austin-Flint) care poate fi confundat cu uruitura diastolică din stenoza mitrală. El este probabil determinat de efectul jetului de regurgitare aortică şi creşterea diastolică a presiunii ventriculare asupra valvei mitrale. În unele cazuri de insuficiență aortică severă, valva mitrală se poate închide prematur. Semnele periferice de insuficiență aortică severă sunt reprezentate de creşterea rapidă şi scăderea bruscă a pulsului arterial şi de un dublu impuls în timpul sistolei (puls *bisferiens*) la nivelul arterei carotide.

Istoria naturală a insuficienței aortice este variabilă. Insuficiența ușoară poate să nu evolueze în severitate. Progresia este mai probabilă în cazurile cu regurgitație moderată. Chiar şi pacienții cu insuficiență aortică cronică severă pot rămâne asimptomatici o lungă perioadă de timp, însă odată apărute simptomele, evoluția este rapidă. Factori predictivi importanți de apariție a simptomelor şi de prognostic prost sunt gradul dilatației ventriculare şi prezența disfuncției sistolice ventriculare stângi. Din acest motiv, la pacienții asimptomatici cu insuficiență aortică cronică trebuie să se practice investigații neinvazive periodice ale funcției ventriculare stângi, pentru a se putea detecta precoce semnele de disfuncție diastolică. În multe cazuri, tehnicile ecocardiografice pot oferi informații asupra etiologiei insuficienței aortice, iar regurgitarea poate fi evidențiată prin studii Doppler şi flux color.

Indicația majoră de înlocuire chirurgicală a valvei aortice insuficiente o constituie evidența disfuncției sistolice ventriculare stângi şi apariția simptomelor. Este important ca pacienții să fie urmăriți periodic pentru ca intervenția chirurgicală să fie efectuată înainte ca disfuncția sistolică a ventriculului stâng să fie semnificativă, dat fiind că disfuncția datorată afectării miocardice secundare nu se ameliorează postoperator. Pentru pacienții asimptomatici cu insuficiență aortică severă şi funcție sistolică normală , poate fi utilă medicația vasodilatatoare. Prin scăderea rezistenței vasculare sistemice, acestea duc la creşterea volumului-bătaie şi la scăderea volumului regurgitat. Tratamentul vasodilatator este indicat şi la pacienții simptomatici care refuză intervenția chirurgicală sau la care aceasta nu se poate efectua din cauza altor probleme medicale concomitente.

Insuficiența aortică acută diferă ca etiologie de insuficiența aortică cronică. Cauzele de insuficiență aortică acută includ endocardita bacteriană, disfuncția unei proteze valvulare şi disecția proximală a aortei. Insuficiența aortică acută severă duce la supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng, care nu are timp să se dilate compensator. Creşterea presiunii diastolice ventriculare duce la creşterea presiunii atriale stângi şi la congestia circulației pulmonare. Datorită dimensiunilor ventriculului stâng, volumul-bătaie nu poate creşte cât ar fi necesar, astfel încât volumul de sânge care ajunge în aortă este scăzut. De obicei, pacienții prezintă tahicardie sinuzală. Deşi pulsul arterial poate avea o ascensiune rapidă, presiunea sistolică este normală. Presiunea arterială diastolică nu este redusă în aceeaşi măsură ca în insuficiența aortică cronică. Din această cauză, presiunea pulsului poate fi normală sau doar uşor crescută, iar semnele arteriale periferice din insuficiența aortică cronică de regulă sunt absente. Suflul diastolic poate fi mai puțin intens şi mai scurt. Se poate auzi un al treilea zgomot de galop. Examenele ecocardiografice şi Doppler sunt deosebit de utile pentru estimarea regurgitației aortice, depistarea cauzei şi aprecierea funcției ventriculare stângi. În cazul unei regurgitări importante, valva mitrală se poate închide prematur în diastolă datorită presiunii crescute în ventriculul stâng.

Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace prin insuficiență aortică acută include terapie vasodilatatoare. Dacă insuficiența cardiacă este severă, aceasta poate necesita administrarea intravenoasă de nitroprusiat de sodiu. Tratamentul chirurgical, adeseori de urgență, este tratamentul definitiv pentru insuficiența cardiacă datorată insuficienței aortice acute.

STENOZA MITRALĂ

Deşi stenoza mitrală poate fi şi de natură congenitală, practic toate cazurile sunt rezultatul afectării valvulare reumatismale. Două treimi din pacienții cu stenoză mitrală sunt femei. În stenoza mitrală există îngroşarea progresivă a foițelor valvulare şi fuziunea comisurilor. Calcificarea contribuie la scăderea mobilității valvei şi la stenoză. Cordajele tendinoase pot fi şi ele mai groase, mai scurte şi fuzionate. Fibrozarea valvei progresează lent şi durează cel puțin câțiva ani până când disfuncția valvulară devine hemodinamic semnificativă. Deformarea valvei şi a structurilor sale de susținere poate produce insuficiență mitrală asociată. Stenoza mitrală duce la creşterea presiunii atriale stângi, care creşte şi mai mult în timpul efortului fizic. Atriul stâng este mărit. În absența unei insuficiențe mitrale concomitente, ventriculul stâng are dimensiuni normale. Presiunea atrială stângă crescută duce la congestie venoasă pulmonară, ceea ce produce simptomele cardinale ale stenozei mitrale: dispnee de efort, ortopnee şi dispnee paroxistică nocturnă. În evoluție, debitul cardiac scade, producând astenie şi fatigabilitate. Creşterea presiunilor în atriul stâng şi circulația venoasă pulmonară contribuie în grade variabile la hipertensiunea arterială pulmonară. La apariția hipertensiunii arteriale pulmonare contribuie şi creşterea reactivă a rezistenței vasculare pulmonare, iar la unii pacienți cu stenoză mitrală severă îndelungată pot apare modificări obstructive ale patului vascular pulmonar. Congestia circulatorie pulmonară şi hipertensiunea arterială pulmonară provoacă insuficiență ventriculară dreaptă şi insuficiență tricuspidiană funcțională. Umplerea ventriculară diastolică este determinată nu numai de gradientul de presiune transstenotic, ci şi de durata diastolei. Dacă frecvența inimii creşte, diastola se scurtează mai mult decât sistola. Din acest motiv, situațiile care produc creşterea frecvenței cardiace, ca de exemplu efortul fizic sau emoțiile, pot să nu fie tolerate de pacienții cu stenoză mitrală. Acest fapt este cel mai evident în cazul apariției fibrilației atriale, o complicație frecventă a stenozei mitrale. (În fibrilația atrială există de asemenea lipsa contracțiilor atriale eficiente). Un prim episod de edem pulmonar acut la un pacient cu stenoză mitrală apare deseori după un efort fizic neobişnuit sau la instalarea fibrilației atriale.

Simptomele de stenoză mitrală apar de obicei după un deceniu sau mai mult de la episodul de reumatism articular acut. În Statele Unite, simptomatologia apare cel mai frecvent în decada a treia sau a patra de viață. În plus față de simptomele cardinale (dispneea şi ortopneea), în unele cazuri poate apare hemoptizie. Stenoza mitrală se poate complica cu embolie cerebrală printr-un tromb provenit din atriul stâng dilatat, în special când există şi fibrilație atrială.

Semnele fizice caracteristice stenozei mitrale (Tabelul 6-2) includ întărirea zgomotului unu din cauză că valva mitrală se află în poziția sa de maximă (deşi redusă) deschidere la începutul sistolei ventriculare, când se produce închiderea ei rapidă. Clacmentul de deschidere al mitralei urmează după zgomotul doi. Pe măsură ce stenoza se agravează, intervalul dintre zgomotul doi şi clacmentul de deschidere se scurtează (cu cât presiunea din atriul stâng este mai mare, cu atât mai devreme în diastolă ea va deveni egală cu presiunea în scădere din ventriculul stâng, producând deschiderea mitralei). Dacă valva este intens calcificată şi imobilă, zgomotul unu poate să nu fie întărit şi clacmentul de deschidere poate lipsi. Uruitura diastolică din stenoza mitrală se aude cel mai bine la apex cu pacientul în decubit lateral stâng. Uruitura este mai intensă la începutul diastolei (în timpul fazei de umplere ventriculară rapidă). Dacă ritmul este sinuzal, intensitatea uruiturii creşte din nou odată cu contracția atrială (accentuare presistolică). În unele cazuri, uruitura poate fi greu de auzit; ea se accentuează după efort. Dacă presiunile în artera pulmonară sunt crescute, se poate palpa o pulsație pe marginea stângă a sternului şi zgomotul doi cardiac se accentuează.

Ecocardiografia poate detecta îngroşarea şi stenoza valvei mitrale şi poate da informații asupra mobilității valvei şi gradului de calcificare. Ecocardiografia Doppler permite estimarea indirectă a suprafeței valvei mitrale utilizând rata scăderii presionale (timpul de înjumătățire a presiunii). Severitatea stenozei mitrale şi modificările hemodinamice asociate pot fi apreciate prin cateterism cardiac, împreună cu calcularea suprafeței valvulare prin formula Gorlin. Suprafața normală a valvei mitrale este de 4-6 cm2. O suprafață valvulară mai mică de 1 cm2 semnifică o stenoză mitrală severă.

Pacienții cu simptomatologie care se încadrează în clasele I şi II şi stenoză mitrală uşoară sau moderată pot fi de obicei tratați medical. Tratamentul medical implică controlul frecvenței cardiace; pentru unii pacienți, acesta se poate realiza cu ajutorul blocantelor beta-adrenergice. Controlul frecvenței ventriculare este în mod special important în cazul fibrilației atriale, când poate fi necesară o asociere medicamentoasă (digitală, beta blocant sau blocant al canalelor de calciu). În acest caz este indicată, de asemenea, anticoagularea, cu scopul de a reduce riscul tromboembolismului. Pacienții cu simptomatologie limitativă şi stenoză mitrală severă sunt tratați prin valvuloplastie percutanată cu balon, comisurotomie chirurgicală sau protezare valvulară. Valvuloplastia percutanată cu balon este de regulă rezervată pentru pacienții cu valvă elastică, necalcificată şi fără evidență de tromb intraatrial stâng sau regurgitare mitrală semnificativă. La pacienți corect selecționați, comisurotomia are mortalitate operatorie scăzută şi rezultate hemodinamice bune, putând amâna mai mulți ani protezarea valvulară. Dacă comisurotomia nu se

poate practica (de exemplu, în caz de calcificare valvulară importantă sau insuficiență mitrală semnificativă), valva mitrală se înlocuiește cu o proteză.

INSUFICIENȚA MITRALĂ

Insuficiența mitrală poate avea diferite cauze (Tabelul 6-1), incluzând degenerarea mixomatoasă a valvei mitrale, prolapsul de valvă mitrală (vezi mai jos) și cardiopatia reumatismală. Ea poate apare și la pacienții cu dilatație ventriculară stângă prin întinderea inelului valvular sau prin disfuncție de pilieri, și la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. La pacienții cu cardiopatie ischemică poate apare insuficiență mitrală prin ischemia sau infarctul mușchilor papilari. Calcificarea inelului mitral poate produce insuficiență mitrală. Există și forme congenitale, de exemplu în asociere cu defect septal atrial de tip ostium primum. Insuficiența mitrală acută poate apare prin ruptura cordajelor tendinoase sau a mușchilor papilari sau în cursul endocarditei bacteriene.

Insuficiența mitrală cronică produce o supraîncărcare de volum. Spre deosebire de insuficiența aortică, postsarcina ventriculului stâng este redusă datorită refluării în sistolă a sângelui în atriul stâng, unde presiunea este mai mică; atriul stâng se dilată pentru a se adapta volumului crescut. Presiunea și volumul în ventriculul stâng nu cresc în aceeași măsură ca în insuficiența aortică cronică. La unii pacienți cu insuficiență mitrală cronică, atriul stâng este considerabil mărit, iar presiunile în atriu și în patul vascular pulmonar sunt aproape normale. În mod obișnuit, însă, atriul stâng este doar moderat mărit și apare creșterea presiunii atriale stângi, care duce la congestia circulației pulmonare și la apariția dispneei. Insuficiența mitrală cronică poate determina grade diferite de hipertensiune arterială pumonară. În evoluție, insuficiența mitrală cronică severă duce la apariția disfuncției miocardice contractile.

Suflul caracteristic de insuficiență mitrală cronică este holosistolic, începând imediat după zgomotul 1, care este diminuat în intensitate (Tabelul 6-2). Suflul are tonalitate înaltă și se aude cel mai bine la apex, cu iradiere înspre axilă. Insuficiența mitrală poate determina și un suflu limitat la sfârșitul sistolei (telesistolic), de exemplu în cazul disfuncției de pilier. Insuficiența mitrală asociată cu suflu telesistolic este de obicei ușoară sau moderată. Ecocardio-grafia poate aprecia structura valvei mitrale, dimensiunile cavităților cardiace și funcția ventriculului stâng. Ecocardiografia Doppler și flux color dau informații asupra severității regurgitării. Prin cateterism cardiac se poate aprecia severitatea regurgitării mitrale prin cantitatea de substanță de contrast care trece în atriul stâng după injecta-rea ei în ventriculul stâng. Acest studiu calitativ poate fi uneori dificil. Este important de reținut că examenele ecocardiografice sau determinarea fracției de ejecție pot supraestima funcția ventriculului stâng, deoarece sarcina acestuia este scăzută prin regurgitarea mitrală.

Tratamentul medical al insuficienței mitrale cronice semnificative implică scăderea postsarcinii cu ajutorul medicamentelor vasodilatatoare, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. La pacienții la care simptomatologia limitativă persistă după tratament medical, trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical. Trebuie însă menționat că apariția simptomelor la pacienții cu insuficiență mitrală cronică este deseori asociată cu disfuncția ventriculară stângă. Rezultatele intervenției chirurgicale sunt mult mai slabe când funcția ventriculului stâng este afectată. Din acest motiv, funcția ventriculului stâng trebuie monitorizată periodic (prin ecocardiografie sau măsurarea fracției de ejecție), astfel încât intervenția chirurgicală să poată fi efectuată în momentul în care apar primele semne de disfuncție ventriculară stângă, chiar dacă pacienții sunt doar foarte puțin simptomatici. În unele cazuri, valva mitrală poate fi corectată chirurgical. Dacă leziunea valvulară este severă sau inelul valvular este foarte dilatat, este necesară protezarea valvei. Insuficiența mitrală acută severă duce la creșterea marcată a presiunii atriale stângi și la congestia vasculară pulmonară și, de obicei, nu este bine tolerată, necesitând deseori intervenție chirurgicală de urgență. Ecocardiografia poate evidenția cauza insuficienței mitrale acute (de exemplu *fluttering*-ul valvei mitrale prin ruptură de cordaje tendinoase sau semne de endocardită). Scăderea postsarcinii cu nitroprusiat de sodiu administrat intravenos poate ajuta la stabilizarea stării pacientului până când se poate practica intervenția chirurgicală.

PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

Prolapsul de valvă mitrală (PVM) este destul de frecvent și poate produce regurgitare mitrală de grade diferite, de la ușoară la severă. PVM se poate întâlni izolat sau asociat cu alte afecțiuni, incluzând boli ereditare ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan. Este mult mai frecvent la femei. Mulți dintre pacienții cu PVM prezintă anumite caracteristici, ca anomalii sternale sau statură înaltă și subțire, similare cu ale pacienților cu boli ereditare ale țesutului conjunctiv. PVM poate fi transmis ca fenotip autosomal dominant. La majoritatea pacienților, PVM este benign, însă la un număr mic de pacienți poate apare insuficiență mitrală semnificativă și o serie de complicații. În unele cazuri, se poate asocia prolaps de valvă tricuspidă.

La pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă, valva mitrală este de obicei mare, flască ("floppy") și cordajele tendinoase sunt alungite. Din punct de vedere histologic, există țesut conjunctiv mixomatos liber și disoluția colagenului.

Majoritatea pacienților cu PVM sunt asimptomatici, dar la unii pacienți există anumite simptome care au fost asociate cu PVM, și anume, durere toracică atipică, palpitații, fatigabilitate, anxietate, fenomene posturale și manifestări neuropsihiatrice. A fost sugerat că la acești pacienți s-ar asocia o stare de disfuncționalitate neuroendo-crină sau a sistemului nervos autonom, care contribuie la apariția simptomelor. Dacă regurgitarea mitrală este semnificativă, poate apare simptomatologia cardiacă a insuficienței mitrale, descrisă anterior. Semnele fizice caracteristice PVM sunt clicul mezosistolic și suflul telesistolic de regurgitare (Tabelul 6-2). O trăsătură importantă a PVM este caracterul dinamic al simptomatologiei sale. Uneori, sunt necesare examinări repetate pentru a se putea decela semnele auscultatorii.

Manevrele care scad dimensiunea ventriculului, cum ar fi ridicarea rapidă în ortostatism sau manevra Valsalva, fac ca valva flască să prolabeze în atriul stâng mai mult şi mai devreme în cursul sistolei ventriculare. În consecinţă, clicul se apropie de zgomotul 1 şi suflul devine mai lung. Ecocardiografia confirmă diagnosticul de PVM. La majoritatea pacienţilor cu PVM, modificările structurale ale valvei mitrale sunt uşoare, regurgitarea mitrală este mică şi nu apar complicaţii. Liniştirea şi încurajarea pacientului este o parte importantă a tratamentului. Dimpotrivă, la unii pacienţi regurgitarea mitrală este progresivă şi poate deveni severă. Bărbaţii de vârstă mijlocie sau vârstnici sunt mai predispuşi la apariţia insuficienţei mitrale severe şi a complicaţiilor. Ruptura cordajelor tendinoase poate determina o agravare acută. Alte complicaţii ale PVM sunt endocardita bacteriană, aritmiile cardiace şi tromboembolismul. Moartea subită, în absenţa insuficienţei mitrale semnificative hemodinamic, poate apare, dar foarte rar. Profilaxia endocarditei bacteriene cu antibiotice este indicată la toţi pacienţii cu modificări structurale ale valvei şi/sau suflu de regurgitare. Blocantele beta-adrenergice pot fi eficace la unii dintre pacienţii simptomatici. Tratamentul aritmiilor simptomatice sau persistente este descris în Capitolul 8. Dacă regurgitarea mitrală este semnificativă, abordarea terapeutică este cea descrisă în secţiunea precedentă.

STENOZA TRICUSPIDIANĂ (Tabelul 6-2)

Stenoza tricuspidiană are cel mai frecvent etiologie reumatismală şi nu apare ca o leziune izolată. Ca şi stenoza mitrală, are o evoluţie progresivă, este mai frecventă la femei şi devine simptomatică la vârsta adultă. Ocazional, stenoza tricuspidiană poate fi determinată sau simulată de sindromul carcinoid, fibroelastoza endomiocardică, malformaţii valvulare congenitale sau mixom atrial drept. Deoarece presiunile în inima dreaptă sunt mici, un gradient transtricuspidian relativ mic (5 mm) poate indica o stenoză semnificativă. Diagnosticul ecocardiografic este probabil mai precis decât cel prin cateterism cardiac, datorită gradientului presional scăzut.

INSUFICIENŢA TRICUSPIDIANĂ (Tabelele 6-1 şi 6-2)

Insuficienţa tricuspidiană este cel mai des funcţională, prin lărgirea inelului valvular determinată de dilataţia ventriculului drept. Alte cauze sunt cardiopatia reumatismală, prolapsul de valvă tricuspidă, boala Ebstein, sindromul carcinoid, tumorile intracardiace, traumatismele cardiace penetrante sau nepenetrante şi endocardita bacteriană. Endocardita bacteriană poate afecta o valvă tricuspidă normală, în special la toxicomani. Insuficienţa tricuspidiană funcţională poate regresa după corectarea leziunilor asociate şi după dispariţia hipertensiunii pulmonare. Uneori este necesară plicaturarea inelului valvular pentru a se obţine ameliorarea insuficienţei tricuspidiene funcţionale. Dacă anuloplastia nu dă rezultate sau dacă există şi stenoză tricuspidiană semnificativă, este necesară protezarea valvulară.

STENOZA ŞI INSUFICIENŢA PULMONARĂ

Stenoza pulmonară este de obicei congenitală şi este discutată în Capitolul 5. Ocazional, poate apare ca formă dobândită în cadrul cardiomiopatiei hipertrofice (determinată de bombarea septului în canalul de ejecţie al ventriculului drept) sau secundară unor tumori pericardice în zona respectivă.

Insuficienţa pulmonară dobândită este de obicei asociată cu hipertensiunea pulmonară produsă de o valvulopatie a inimii stângi (suflul Graham-Steell) sau de o boală pulmonară. Suflul seamănă cu cel din insuficienţa aortică şi se aude cel mai bine în spaţiul II intercostal stâng. Suflul are tonalitate înaltă, este protodiastolic şi descrescent. Spre deosebire de suflul din insuficienţa pulmonară dobândită, cel din insuficienţa pulmonară congenitală izolată are tonalitate joasă, apare mai târziu în diastolă, se aude mai bine în spaţiul III sau IV intercostal stâng şi se aseamănă mai mult cu suflul din stenoza tricuspidiană.

POLIVALVULOPATIILE

Leziunile valvulare combinate sunt frecvente, în special cele de natură reumatismală. În plus faţă de leziunile organice, pot apare insuficienţă mitrală, tricuspidiană sau pulmonară secundar modificărilor hemodinamice date de alte leziuni valvulare. În general, predomină manifestările date de leziunile valvelor proximale. De exemplu, la pacienţii cu leziuni mitrale şi aortice de severitate similară, manifestările leziunii mitrale sunt predominante, iar leziunea aortică poate fi subestimată. Necorectarea tuturor leziunilor valvulare semnificative în momentul intervenţiei chirurgicale poate face ca aceasta să nu aibă rezultatele scontate, şi ilustrează importanţa excluderii leziunilor concomitente cu ocazia cateterismului cardiac. Riscul operator în cazul unei protezări valvulare duble este mai mare decât atunci când este înlocuită o singură valvă.

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (FEBRA REUMATICĂ)

Reumatismul articular acut apare de obicei la copii între 5 şi 15 ani. Are drept cauză o faringită produsă de streptococul beta-hemolitic grup A, care precede cu 1-3 săptămâni apariţia manifestărilor clinice ale febrei reumatice. Se crede că boala este consecinţa unui răspuns imun la streptococul beta-hemolitic. Atât băieţii cât şi fetele sunt în mod egal afectaţi. Boala este mai frecventă la persoanele cu un nivel socioeconomic scăzut. În Statele Unite, incidenţa reumatismului articular acut a scăzut în ultimii ani.

Caracteristica histopatologică a reumatismului articular acut o reprezintă prezenţa în miocard a nodulilor Aschoff. Manifestarea cea mai severă a bolii o constituie pancardita reumatismală care poate cuprinde endocardul, miocardul şi pericardul. Valva mitrală este de obicei afectată, mai rar valva aortică, şi foarte rar, tricuspida. Afectarea valvei pulmonare este excepţională. Valvulita se recunoaşte după apariţia unui suflu nou de insuficienţă valvulară. Suflurile de stenoză aortică sau mitrală nu se aud în faza acută. Miocardita se

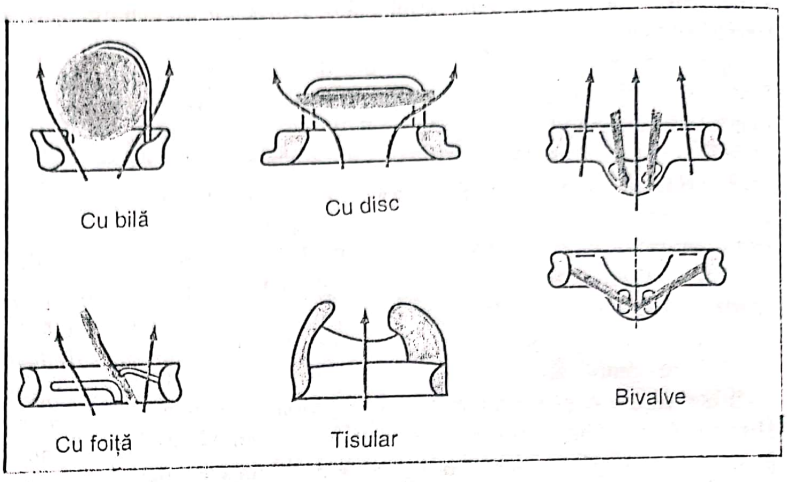


Figura 6-3

Reprezentarea schematică şi fluxul prin principalele tipuri de proteze valvulare: cu bilă, cu disc, cu foiță, cu foiță bivalvulară şi biologice (tisulare). În timp ce fluxul prin valvele mecanice trece pe ambele părți ale dispozitivului ocluziv, valvele biologice au un flux central. (Tipărit cu permisiune după Annals of Biomedical Engineering, Vol 10, FJ Schoen et al, Bioengeeniring aspects of heart valve replacement, copyright 1982, Pergamon Press, Ltd.; and from Schoen FJ: Pathology of cardiac valve replacement. In Morse D, Steiner RM, Fernandez J [eds.]: Guide to Prosthetic Cardiac Valves, p 209. New York, Springer-Verlag, 1985. Copyright Springer-Verlag, Inc., 1985.

poate manifesta prin insuficiență cardiacă. Pericardita poate determina frecătură pericardică. Electrocardiografic există prelungirea intervalului PR. Din cauza dificultăților de diagnosticare a febrei reumatismale, au fost stabilite anumite criterii de diagnostic (criteriile Jones modificate). Criteriile majore sunt cardita, poliartrita, coreea, eritemul marginat şi nodulii subcutanați. Criteriile minore includ febra, artralgiile, antecedente de febră reumatică sau boală cardiacă reumatismală, creşterea reactanților de fază acută şi intervalul PR prelungit pe EKG. De asemeni, trebuie demonstrată infecția streptococică premergătoare (exudat faringian pozitiv sau creşterea titrului ASLO).

Pentru eradicarea infecției streptococice se administrează penicilina. Salicilații sunt eficienți în tratamentul febrei şi artritei, dar probabil nu au nici un efect asupra carditei. Utilitatea steroizilor nu a fost dovedită. Insuficiența cardiacă congestivă se tratează în modul cunoscut.

Rata de recurență a febrei reumatice după o infecție streptococică se menține ridicată cel puțin 5-10 ani de la infecția inițială; din acest motiv, profilaxia febrei reumatice trebuie întreruptă la adulți numai după 5-10 ani de la episodul acut şi atunci numai dacă riscul infecției streptococice este mic. Adulții care lucrează cu copii de vârstă şcolară, cei aflați în timpul serviciului militar, cei care lucrează în colectivități sau în domeniul medical şi domeniile asociate trebuie să primească tratament profilactic pe termen nedeterminat. De asemeni, pacienții cu afectare cardiacă reumatismală semnificativă sau cu episoade repetate de febră reumatică în antecedente. Schema recomandată pentru profilaxie este 1,2 milioane unități de benzatin penicilină lunar. Se pot utiliza şi penicilina orală, eritromicina sau sulfadiazina, însă din cauza noncomplianței, sunt oarecum mai puțin eficiente decât profilaxia parenterală.

PROTEZELE VALVULARE (Figura 6-3)

Protezele valvulare disponibile astăzi sunt de două tipuri: mecanice (de exemplu, cele sub formă de disc sau cele bivalvulare) şi biologice (numite şi valve tisulare). Valvele mecanice au durată mai mare de funcționare, dar necesită terapie anticoagulantă atentă din cauza riscului trombo-embolic crescut. Valvele biologice au un risc mai mic de apariție a complicațiilor tromboembolice, însă durata de viață a valvei este mult mai mică, în special la pacienții tineri. Modul în care se alege un tip sau altul de valvă nu face obiectul acestui capitol, însă trebuie să se țină seama de vârsta pacientului, de speranța de viață a acestuia, de riscurile tratamentului anticoagulant cronic şi de prezența altor condiții care necesită anticoagulare cronică independent de tipul protezei valvulare.

Toate protezele valvulare sunt într-un anumit grad stenotice. Disfuncția protezei (secundară trombozei sau calcificării) poate duce la creşterea obstrucției sau la apariția regurgitării. Regurgitarea se poate produce şi perivalvular, şi anume în zona de inserție a inelului valvular. Turbulența asociată cu disfuncția valvei poate produce hemoliză. Chiar şi protezele valvulare cu funcționare normală pot produce hemoliză în anumite cazuri. Endocardita este altă complicație posibilă la pacienții cu proteză valvulară, impunând antibioterapia profilactică înainte de intervențiile chirurgicale stomatologice, gastrointestinale sau genitourinare şi înaintea oricăror manevre asociate cu bacteriemie.

Ecocardiografic şi prin tehnica Doppler se poate evalua funcționarea protezelor valvulare. Informații adiționale se pot obține prin ecocardiografie transesofagiană, mai ales dacă se suspectează endocardita pe o proteză valvulară. Mişcările discurilor valvelor mecanice se pot evidenția prin fluoroscopie.

BIBLIOGRAFIE

Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SEŞ Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation 1991;84:1625-1635.

Boudoulas H, Kolibash AJ, Baker PB, et al: Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. Am Heart J 1989; 118:796-818.

Boudoulas H, Vavuranakis M, Wooley CF: Valvular heart disease: The influence oc changing etiology on nosology. J Heart Valve Dis 1994; 3:516-526.

Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al.: Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. N Engl J Med 1994; 331:961-967.

7 Cardiopatia coronariană

Cardiopatia coronariană (cardiopatia ischemică) este o cauză majoră de morbiditate şi cauza principală de mortalitate în Statele Unite şi în majoritatea ţărilor industrializate. Manifestările clinice ale cardiopatiei coronariene includ moartea subită, angina pectorală stabilă sau instabilă, infarctul miocardic acut şi insuficienţa cardiacă congestivă. Este de remarcat scăderea progresivă a morbidităţii şi mortalităţii prin cardiopatie ischemică începând de la sfârşitul anilor 1960. La aceasta au contribuit mai multe condiţii, printre care eforturile de a reduce factorii de risc la nivelul populaţiei, cum ar fi detectarea şi tratarea hipertensiunii arteriale, precum şi tratamentul medical şi chirurgical al cardiopatiei ischemice.

ATEROSCLEROZA

Cardiopatia coronariană este cel mai frecvent rezultatul aterosclerozei arterelor coronare epicardice. Ateroscleroza este o afecţiune complexă, cu o patogenie determinată de mai mulţi factori. Apariţia aterosclerozei este influenţată de o serie de factori care pot fi preveniţi (Tabelul 7-1), de susceptibilitatea genetică, de factori arteriali şi hemodinamici locali şi de sex. Iniţial, există un influx de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) şi monocite sanguine în porţiunea subintimală a peretelui vascular, probabil într-o zonă de leziune a endoteliului vascular. O parte din LDL sunt oxidate şi fagocitate de către macrofage, contribuind la formarea celulelor spumoase. În consecinţă, apare un nucleu central necrotic de lipide extracelulare, acoperit de un strat fibros. Procesul implică migrarea ţesutului muscular neted, proliferarea şi sinteza de colagen. O multitudine de factori legaţi de endoteliu, celule sanguine şi plachete contribuie la procesul inflamator şi de cicatrizare. Calcificarea apare pe măsură ce leziunea progresează. Placa aterosclerotică rezultantă îngustează lumenul arterial. Deşi efectul plăcii aterosclerotice asupra fluxului sanguin este influenţat de asemeni de lungimea şi geometria acesteia, o reducere a diametrului luminal cu 70% este în general necesară pentru a limita semnificativ fluxul sanguin (Figura 7-1).

Stratul fibros ce acoperă placa aterosclerotică se poate rupe sau fisura, permiţând contactul sângelui circulant cu lipidele trombogenice din placă şi cu colagenul din peretele vascular. În interiorul plăcilor şi/sau în peretele vascular pot apare hemoragii. Activarea plachetară consecutivă şi formarea trombului limitează şi mai mult fluxul sanguin. Rupturile în placă cu activarea plachetară şi apariţia fibrinei şi formarea consecutivă a trombului reprezintă mecanismul major al sindroamelor coronariene acute, anume angina pectorală instabilă şi infarctul miocardic acut.

FACTORI DE RISC

Studiile epidemiologice au evidenţiat numeroşi factori care contribuie la apariţia şi progresia aterosclerozei. Înaintarea în vârstă, sexul şi predispoziţia genetică sunt factori neinfluenţabili. Deşi sexu masculin este un factor de risc important, cardiopatia coronariană este o problemă majoră şi pentru femei şi reprezintă principala cauză de deces la femeile în vârstă de peste 50 ani. În medie, la femei simptomele apar cam cu 10 ani mai târziu decât la bărbaţi. Riscul de apariţie a cardiopatiei coronariene creşte în cazul utilizării contraceptivelor orale şi la menopauză, dar scade dacă se aplică tratament de substituţie hormonală postmenopauză.

Hipertensiunea arterială sistemică (presiunea diastolică ≥ 90 mm Hg şi presiunea sistolică ≥ 140 mm Hg în mod persistent) este un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare. Cu cât presiunea arterială (sistolică sau diastolică) este mai mare, şi riscul este mai mare. Tratamentul eficient chiar şi al formelor uşoare (presiunea diastolică între 90 şi 104 mm Hg) duce la scăderea riscului. Tratamentul pacienţilor cu hipertensiune arterială presupune măsuri nonfarmacologice sau de modificare a modului de viaţă, cum ar fi scăderea în greutate, reducerea sodiului alimentar şi practicarea de exerciţii fizice.

Nivelul colesterolului seric este în relaţie cu riscul de apariţie a cardiopatiei ischemice, iar această relaţie este continuă pentru o gamă largă a valorilor colesterolului. Această relaţie între hipercolesterolemie şi cardiopatia ischemică se datorează în primul rând nivelurilor crescute ale LDL colesterolului. Dimpotrivă, există o relaţie inversă între cadiopatia coronariană şi nivelurile serice ale HDL colesterolului. Au fost stabilite criterii orientative pentru populaţia generală şi pentru persoanele cu risc crescut, la care a apărut cardiopatia coronariană sau la care se asociază mai mulţi factori de risc (Capitolul 61). De curând, studii lărgite de intervenţie au stabilit efectele benefice ale scăderii colesterolului prin măsuri dietetice şi medicamente. Creşterea trigliceridelor serice este deseori asociată cu aportul caloric excesiv, obezitatea şi diabetul. Existenţa unei asociaţii independente între nivelul

TABELUL 7- 1 Factorii de risc ai cardiopatiei coronariene

Factori de risc nemodificabili
Vârsta înaintată
Sexul masculin
Anamneza familială
Factori de risc modificabili, independenți
Hipertensiunea arterială
Hipercolesterolemia (lipoproteinele cu densitate mică)
Fumatul
Intoleranța la glucoză
Alți factori modificabili
Obezitatea
Sedentarismul

trigliceridelor serice şi cardiopatia ischemică este încă controversată, dar nivelurile crescute probabil implică un anumit risc, mai ales la femei.

CAUZELE NONATEROSCLEROTICE DE OBSTRUCȚIE CORONARIANĂ

Deşi rare, există câteva cauze nonaterosclerotice de obstrucție coronariană. Embolia unei artere coronare poate să apară în endocardită, tromboza murală a atriului sau cazul traumatismelor penetrante sau nepenetrante, sau în cursul cateterismului cardiac. Arterele coronare pot fi afectate de numeroase forme de arterită (în sifilis, poliarterita nodoasă, boala Takayasu, lupus eritematos diseminat, artrita reumatoidă). Sindromul adenomucocutanat (boala Kawasaki) poate determina apariția unei vasculite sistemice; cea mai semnificativă este vasculita care afectează intima, media şi adventicea arterelor coronare şi care duce la formarea de anevrisme şi, uneori, de trombi. Radioterapia poate determina afectare coronariană.

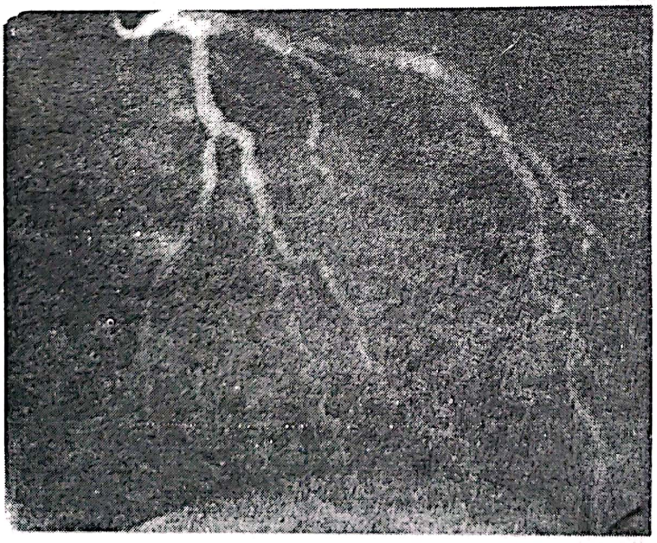


Figura 7-1

Angiografia sistemului coronarian stâng. Se observă o obstrucție la nivelul arterei descendente anterioare stângi

Disecția aortei proximale poate întrerupe fluxul coronarian. Rareori, în anumite boli hematologice (policitemia vera, trombocitoza, coagularea intravasculară diseminată), poate apare tromboza *in situ* a arterelor coronare. Consumul de cocaină poate produce spasm şi/sau tromboză a arterelor coronare şi poate accelera evoluția aterosclerozei. Altă cauză de obstrucție coronariană este spasmul arterei coronare, aşa cum se întâmplă în angina Prinzmetal (ce va fi discutată). Spasmul se poate asocia cu ateroscleroza, sau, rar, poate apare în absența unei afectări coronariene demonstrabile. ventriculului stâng, proteze valvulare, mixoame cardiace, sau poate complica by-pass-ul cardio-pulmonar sau arteriografia coronariană. Lezarea arterelor coronare se poate produce în

CAUZELE NEOBSTRUCTIVE DE CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Condițiile asociate cu creşterea presiunii ventriculare stângi şi a tensiunii parietale, scăderea presiunii de perfuzie diastolice, şi/sau creşterea masei ventriculului stâng (ca în stenoza aortică) pot produce ischemie miocardică prin alterarea balanței între aportul şi necesitățile de oxigen. În plus, ischemia miocardică poate apare în hipotensiune, anemii, intoxicația cu monoxid de carbon, în special dacă sunt prezente leziuni coronariene preexistente.

Există un sindrom de infarct miocardic cu artere coronare normale angiografic. Aproximativ 2% dintre pacienții cu infarct miocardic nu prezintă leziuni obstructive la arteriografia coronariană. Acești pacienți sunt în general tineri, au o incidență scăzută a factorilor de risc coronarian şi deseori nu au istoric de angină pectorală înainte de evenimentul acut. Prognosticul vital după infarct este de regulă bun. Etiologia nu se cunoaşte, însă cauzele posibile includ embolia coronariană, spasmul coronarian, arteriopatia coronariană la nivelul vaselor mici (sub nivelul de rezoluție al coronarografiei) şi tromboza coronariană cu recanalizare.

FIZIOPATOLOGIA CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Manifestările clinice ale cardiopatiei ischemice apar când necesitățile de oxigen ale miocardului depăşesc aportul. În condiții normale, creşterea necesarului de oxigen duce la creşterea fluxului sanguin coronarian. Reglarea are loc la nivelul arteriolelor (vase de rezistență). Acestea se dilată ca răspuns la creşterea necesarului de oxigen. În prezența obstrucției semnificative a unei artere coronare epicardice proximale, arteriolele distale sunt maximal sau aproape maximal dilatate, pentru a putea răspunde necesităților bazale. Rezerva coronariană este redusă, iar fluxul sanguin nu creşte suficient în condițiile creşterii necesităților, astfel încât apare ischemia miocardică. Pe lângă obstrucția fixă, poate interveni o hipertonie tranzitorie a coronarelor epicardice care contribuie la limitarea fluxului sanguin.

Aceasta poate determina spasm coronarian, care uneori poate fi cauza dominantă a reducerii fluxului sanguin (angina Prinzmetal). Tonusul coronarian este mediat, în parte, de substanțe vasoactive sintetizate de endoteliul vascular. Sinteza

TABELUL 7- 2 Angina pectorală

Tip	Caracterisitici	EKG	Anomalii coronarografice	Tratament medical
Stabilă	Precipitare şi ameliorare constante în timp Indusă de efort fizic sau stres emoţional; durează 5-10 min, este îndepărtată de repaus sau nitroglicerină administrată sublingual	EKG de efort adeseori normală sau modificări nespecifice de fază terminală sau semne de infarct miocardic sechelar Subdenivelare de ST sau inversare a undei T în timpul episodului anginos	Îngustare a lumenului de ≥70% prin placă aterosclerotică în una sau mai multe artere coronare	Aspirină Nitroglicerină sublingual Medicamente anti-ischemice*
Instabilă	Agravare recentă a frecvenţei sau a severităţii anginei, apariţie în repaus; angină cu debut recent la eforturi mici Poate dura mai mult sau poate să răspundă mai greu la nitroglicerină sublingual	Ca şi în angina stabilă, deşi modificările în timpul crizei pot fi mai pronunţate Ocazional, supradenivelare ST în timpul crizei	Placă de aterom fisurată cu trombus plachetar şi de fibrină care accentuează stenoza	Aspirină, heparină (de exemplu, PTT 1,5-2 x normal) Medicamente anti-ischemice
Angina variantă sau Prinzmetal	Durere de repaus imprevizibilă, deseori în primele ore ale dimineţii	Supradenivelare tranzitorie a ST în timpul crizei (poate apare de asemenea subdenivelarea ST şi/sau inversarea undei T)	Spasm al arterei coronare într-o anumită zonă de leziune aterosclerotică în mod obişnuit nonstenotică; poate apare şi pe coronare normale angiografic	Blocante ale canalelor de calciu Nitraţi Aspirină

* Nitraţi cu durată lungă de acţiune, blocante beta-adrenergice, blocante ale canalelor de calciu - vezi textul.
PTT = timpul de tromboplastină parţială activată

acestor substanţe şi răspunsul vascular pe care îl determină pot fi alterate în prezenţa aterosclerozei. Substanţele vasoactive eliberate de plachete (de exemplu tromboxanul) la nivelul leziunii aterosclerotice contribuie şi ele la creşterea localizată a tonusului coronarian.

Aşa cum a fost arătat anterior, necesităţile miocardice de oxigen pot uneori să depăşească aportul chiar în condiţiile absenţei obstrucţiei. Un exemplu este stenoza aortică severă, în care miocardul hipertrofiat şi tensiunea parietală crescută duc la creşterea necesităţilor de oxigen, în timp ce presiunea intramurală crescută limitează fluxul sanguin distal.

Ischemia cardiacă poate altera contracţia şi relaxarea miocardică, ducând la disfuncţie sistolică şi diastolică. Această disfuncţie poate fi tranzitorie, ca în angina de efort, sau permanentă, ca în infarctul miocardic. Ischemia severă dar reversibilă poate duce la perturbarea funcţiei miocardice, caz în care disfuncţia sistolică şi diastolică poate dura ore sau zile după episodul ischemic. În caz de ischemie cronică poate apare o zonă de miocard hibernant, în care fluxul sanguin scăzut este suficient pentru a menţine viabilitatea celulară, dar nu şi funcţia contractilă.

Ischemia severă prelungită poate determina leziune miocardică, cu eliberarea de enzime şi alţi markeri de infarct miocardic acut. Leziunea miocardică ireversibilă apare la 20-30 minute după întreruperea fluxului sanguin coronar, în zona de distribuţie a arterei obliterate. Întinderea şi gravitatea leziunii este determinată de gradul obstrucţiei, durata acesteia şi de prezenţa sau absenţa vaselor sanguine colaterale. Acestea sunt vase mici care pornesc dintr-o arteră coronară neobstruată şi ajung în porţiunea distală a unei artere coronare obstruate, şi care asigură un grad de perfuzie şi deci de protecţie a zonei ischemice. La unii pacienţi cu infarct miocardic acut, modificările dimensiunii şi geometriei ventriculare continuă să progreseze după evenimentul acut. Se poate produce atât extinderea zonei de infarct cât şi dilataţia ventriculară. Această remodelare ventriculară se asociază cu creşterea riscului de apariţie a complicaţiilor şi cu creşterea mortalităţii.

ANGINA PECTORALĂ (Tabelul 7-2)

Angina pectorală este disconfortul toracic visceral care apare datorită ischemiei miocardice tranzitorii. Deseori este descrisă ca un disconfort substernal (mulţi pacienţi insistă că nu este durere) perceput ca o senzaţie de presiune, strângere sau greutate. Poate iradia spre gât, mandibulă, umăr sau braţ- deseori braţul stâng. Unii pacienţi afirmă mai degrabă dispnee decât disconfort, situaţie denumită dispnee echivalentă cu angina. Datorită faptului că angina este de regulă rezultatul obstrucţiei coronariene aterosclerotice, ea este în mod caracteristic provocată de efortul fizic sau stressul emoţional, care duc la creşterea tranzitorie a necesarului de oxigen peste capacitatea de furnizare. Majoritatea pacienţilor pot descrie situaţiile care le-ar putea provoca disconfortul. Factori precipitanţi frecvent întâlniţi sunt mersul rapid şi urcatul scărilor. Activităţile efectuate dimineaţa, în aer rece sau după mese declanşează disconfortul la mulţi dintre pacienţi. Angina tipică debutează după câteva secunde sau minute, durează 5 până la 15 minute şi cedează la repaus sau administrarea de nitroglicerină sublingual.

Angina se numeşte stabilă în condiţiile evoluţiei cronice previzibile a disconfortului indus de stress (fizic sau emoţional). Angina a cărei frecvenţă de apariţie, severitate sau

durată au crescut semnificativ, în special dacă se acompaniază şi de durere neprovocată, de repaus, este denumită angină instabilă. Angina cu debut recent, dacă apare la eforturi mici, este, de asemenea, considerată angină instabilă. Angina instabilă cu durere de repaus necesită spitalizare şi tratament intensiv.

În anumite condiții clinice, anamneza permite stabilirea diagnosticului prezumtiv de angină pectorală. Din păcate, la unii pacienți, una sau mai multe dintre caracteristicele anginei sunt atipice, făcând diagnosticul mult mai dificil. În plus, există alte boli ale căror simptome se pot confunda cu angina (Tabelul 2-2). Durerea strict localizată, inframamară, cu caracter de junghi şi de scurtă durată e puțin probabil să fie de natură anginoasă. Deşi identificarea factorilor de risc este importantă în evaluarea pacienților, numai prezența acestora nu certifică diagnosticul de angină, după cum absența acestora nu îl poate exclude.

Examenul fizic al pacientului între episoadele de disconfort poate fi normal. În timpul crizei anginoase, frecvența cordului şi presiunea arterială sunt uşor crecute. Deseori apare galopul Z4, semnificând reducerea complianței ventriculului stâng prin ischemie. Dacă ischemia afectează o porțiune mai mare a miocardului, pot apare semne de disfuncție ventriculară stângă tranzitorie (galop Z3, congestie vasculară pulmonară), ca şi suflu de insuficiență mitrală prin ischemia muşchilor papilari. Între episoadele anginoase, electrocardiograma (EKG) poate fi normală, poate evidenția modificări nespecifice ale ST-T, sau semne de infarct anterior. Modificările EKG caracteristice (deşi nu întotdeauna prezente) în timpul crizei anginoase includ subdenivelarea segmentului ST şi/sau inversarea undei T(Figura 7-2). În cazul unei ischemii mai severe, poate apare supradenivelarea segmentului ST. La pacienții la care se suspectează angină stabilă, testele de efort pot obiectiva ischemia (testele de efort sunt contraindicate la pacienții cu angină instabilă până după stabilizarea simptomelor). Pentru mulți pacienți cu angină stabilă, beneficiul major al testelor de efort îl constituie evaluarea capacității funcționale şi depistarea semnelor de afectare coronariană extensivă sau a condițiilor cu risc crescut (Figura 7-3). La mulți pacienți cu angină şi EKG de repaus normală, se practică înregistrarea EKG în timpul mersului pe banda rulantă (Capitolul 3). Efectuarea şi a unui procedeu imagistic (scintigrafia de perfuzie cu thaliu sau ecocardiografie) creşte sensibilitatea şi specificitatea probei de efort, dar în acelaşi timp creşte costul. Aceste teste sunt importante mai ales la pacienții la care EKG nu poate pune un diagnostic cert de ischemie, cum ar fi cei cu anomalii EKG nespecifice de repaus sau induse de hiperventilație. Mulți medici aleg procedeele imagistice şi pentru pacienții cu simptomatologie atipică sau pentru femei (la care modificările EKG fals-pozitive sunt mai frecvente). La pacienții la care proba de efort nu se poate efectua, se practică teste de provocare cu agenți farmacologici, cum ar fi ecocardiografia cu dipiridamol thaliu sau cu dobutamină.

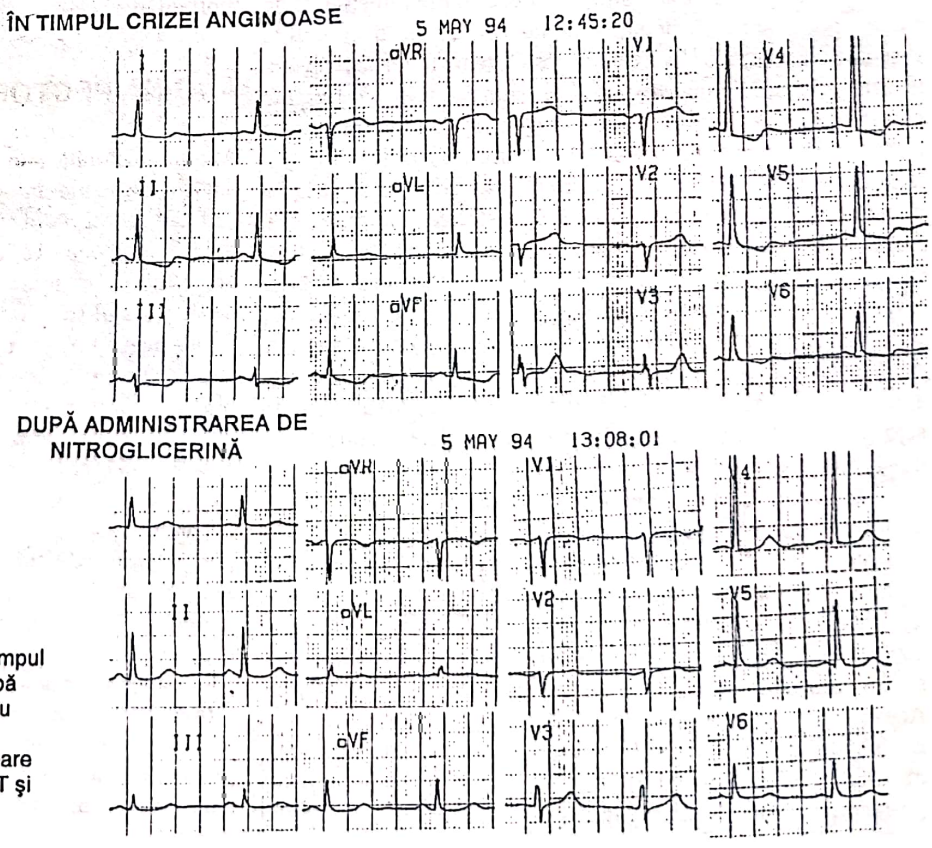


Figura 7-2

Electrocardiograma (EKG) înregistrată în timpul unei crize anginoase (traseul de sus) şi după adminstrarea de nitroglicerină sublingual, cu dispariția disconfortului (traseul de jos). În timpul crizei anginoase la acest pacient, apare subdenivelarea tranzitorie a segmentului ST şi modificări ale undei T.

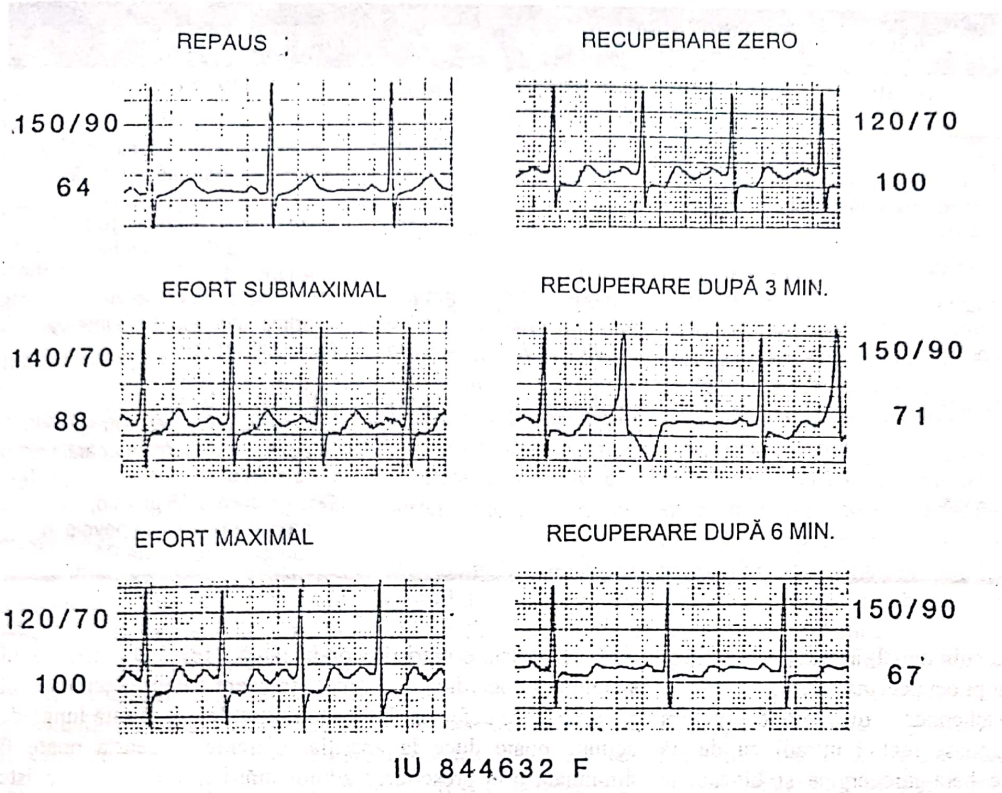


Figura 7-3

Test de efort. Semne electrocardiografice de efort intens pozitive. Testul a fost întrerupt după apariția durerii anginoase la alură ventriculară mică și efort minim, asociată cu subdenivelare marcată (>2 mm) a segmentului ST care a persistat câteva minute până la recuperare. De asemenea, riscul crescut este demonstrat și de scăderea presiunii arteriale sistolice. Undele U negative apar probabil și la efort, indicând de obicei că boala coronariană obstructivă afectează artera descendentă anterioară stângă.

Prognosticul pacienților cu angină cronică stabilă este influențat de mai mulți factori, printre care capacitatea funcțională, nivelul de efort necesar pentru a produce ischemia și gradul ischemiei reflectat de severitatea modificărilor EKG, ecocardiografice sau scintigrafice. Unul dintre determinanții cei mai importanți ai prognosticului este starea funcțională a ventriculului stâng. Funcția ventriculului stâng se poate aprecia neinvaziv prin măsurarea ecocardiografică sau radionuclidică a fracției de ejecție. Prezența concomitentă a bolii vasculare periferice este asociată cu o gravitate mai mare a cardiopatiei coronariene. La pacienții la care se practică cineangiografie coronariană, întinderea și severitatea bolii coronariene obstructive influențează de asemenea prognosticul. Evaluarea definitivă a severității și întinderii afectării coronariene se face prin angiografie coronariană (Capitolul 3). Dar chiar și aceasta are anumite limite, iar interpretarea rezultatelor este mai precisă atunci când se corelează cu testele funcționale (de exemplu, cu probele de efort). Angiografia coronariană implică un grad de risc (deși mic) și are un cost ridicat. Ea este indicată la pacienții la care simptomatologia limitativă persistă după tratament medical, pentru evaluarea posibilităților de revascularizație (Tabelul 7-3). De asemenea, angiografia coronariană se practică la pacienții la care probele de efort indică un risc crescut sau afectare coronariană extensivă, ca și la cei cu capacitate funcțională redusă sau disfuncție ventriculară stângă. Mulți medici recomandă angiografie coronariană și în angina instabilă, în timp ce alții o rezervă doar pentru cazurile în care simptomatologia nu se stabilizează sau apare ischemie la probele de efort efectuate după stabilizare. Ocazional, angiografia coronariană se practică în scop diagnostic dacă tabloul clinic sau rezultatele probelor de efort nu sunt concludente.

TABELUL 7- 3 **Indicațiile angiografiei coronariene la pacienții cu angină pectorală stabilă**

1. Angină pectorală inacceptabil de severă în ciuda tratamentului medical (de luat în considerație pentru revascularizare)
2. Rezultate ale testului de efort sugerând risc înalt de boală coronariană extinsă
3. Angină pectorală asociată insuficienței ventriculare stângi sau reducerii capacității de efort
4. Anumite categorii de pacienți care necesită precizarea diagnosticului (de exemplu, rezultate echivoce ale testului de efort)

TRATAMENTUL MEDICAL AL ANGINEI PECTORALE

Tratamentul pacientului cu angină pectorală trebuie să includă recomandări în ceea ce privește regimul de viață și de activitate, utilizarea corectă a medicamentelor, precum și avertizarea asupra simptomelor care necesită îngrijire medicală imediată. Printre acestea din urmă se află disconfortul toracic care nu cedează la administrarea a 2-3 tablete de nitroglicerină sublingual, la interval de 5 minute. Situațiile capabile să provoace criza anginoasă trebuie evitate, ca și efortul fizic efectuat după mese sau în aer rece. Trebuie încurajată practicarea unui exercițiu fizic regulat, în limitele tolerate de pacient, de exemplu mersul pe jos. Este important controlul factorilor de risc, inclusiv hipertensiunea arterială sau fumatul, ca și îndepărtarea factorilor agravanți, cum ar fi anemia și insuficiența cardiacă congestivă. Aspirina în doze de 160 până la 325 mg/zi este recomandată pentru efectul său antiplachetar. În momentul crizelor anginoase,

TABELUL 7- 4 Nitrații cu acțiune antianginoasă

Preparat	Indicații	Intrare în acțiune (min)	Durată	Doză uzuală
Nitroglicerină cu administrare sublinguală	Episod anginos acut; profilactic, înaintea efectuării unei activități capabilă de a declanșa criza anginoasă	2-5	10-30 min	0,4 mg (se poate repeta la 5 min dacă PA este acceptabilă)
Isosorbid dinitrat	Profilaxia anginei	15-30	3-6 ore	Doza inițială de obicei 10 mg tid; se crește dacă este nevoie la 40 mg tid
Isosorbid mononitrat	Profilaxia anginei	30-60	6-8 ore	20 mg de două ori pe zi administrate la 7 ore interval
Nitroglicerină 2% unguent	Profilaxia anginei	20-60	4-6 ore	0,5-2 aplicat la 6 ore
Nitroglicerină transdermică	Profilaxia anginei	30-60	>12 ore	*patch* de 5-15 mg; se îndepărtează peste noapte pentru a se întârzia apariția toleranței
Nitroglicerină iv	Angină instabilă			Doză inițială 5-15 µg/min; se crește progresiv la nevoie în funcție de toleranța PA

PA = presiune arterială

trebuie utilizată nitroglicerina sublingual; aceasta este utilă și profilactic, în situațiile care ar putea declanșa criza.

Medicamentele anti-ischemice disponibile pentru preveni rea episoadelor anginoase includ nitrații cu durată lungă de acțiune, blocantele beta-adrenergice și blocantele canalelor de calciu. Nu există o schemă unică de tratament pentru toți pacienții. Schema de tratament este influențată de frecvența de apariție a crizelor anginoase, de particularitățile pacien tului, cum ar fi frecvența cardiacă, presiunea arterială și funcția ventriculară, și de eventualele afecțiuni concomitente care pot crește probabilitatea de apariție a intoleranței sau efectelor adverse la un anumit medicament.

Efectul relaxant asupra musculaturii netede al nitraților (Tabelul 7-4) produce dilatație în sistemul venos și, în mai mică măsură, în sistemul arterial. Scăderea întoarcerii venoase la inimă reduce presarcina și, ca urmare, scade tensiunea parietală ventriculară și postsarci na (deci și presiunea arterială). Toate acestea sunt determi-nanți importanți ai consumului miocardic de oxigen. Nitrații dilată, de asemenea, arterele coronare mari de conductanță, crescând astfel fluxul sanguin miocardic. Cel mai frecvent efect secundar al nitraților este cefaleea. Utilizarea nitraților cu durată lungă de acțiune poate duce la apariția toleranței. Aceasta poate fi diminuată prin prescrierea administrării astfel încât să existe un interval liber (de exemplu, administrarea isosorbid dinitratului de trei ori pe zi sau îndepărtarea patch-ului transdermic pe timpul nopții).

Blocantele beta-adrenergice scad frecvența cardiacă, împiedică apariția tahicardiei induse de efort, scad contractilitatea miocardică și reduc presiunea arterială crescută, acțiuni care toate reduc consumul miocardic de oxigen. Blocantele beta-adrenergice disponibile (Tabelul 7-5) diferă între ele prin anumite caracteristici, printre care liposolubilitatea, durata de acțiune, gradul în care acționează asupra subtipurilor de receptori beta. Receptorii beta1 mediază acțiunile cardiace majore ale sistemului nervos simpatic, în timp ce receptorii beta2 produc vasodilatație bronșică și bronhodilatație. Blocarea receptorilor beta2 poate

TABELUL 7- 5 Blocantele beta-adrenergice

Medicament	Cardioselectivitate	Liposolubilitate	Activitate simpatomimetică intrinsecă	Doza uzuală
Propranolol	-	+	-	Oral: 80-320 mg/zi (în 2-4 prize)*
Metoprolol	+	+	-	Oral: 50-100 mg bid iv: 3 mg x 3 la 2-5 min interval
Atenolol	+	-	-	Oral: 50-100 mg/zi iv: 5 mg adminstrate în timp de 5 min; se poate repeta după 10 min
Nadolol	-	-	-	Oral: 40-160 mg/zi
Timolol	-	+	-	Oral: 10-20 mg bid
Acebutolol	+	-	+	Oral: 200-600 mg bid
Labetalol (blocare combinată alfa și beta)	-	+	-	Oral: 100-300 mg bid
Pindolol	-	+	+	Oral: 5-30 mg bid
Esmolol	+	-	-	iv: 50-200 µg/kg/min după o doză de încărcare

* Există și preparate cu durată lungă de acțiune
+ = prezent; - = absent; iv = intravenos

agrava astmul bronşic sau manifestările bolii vasculare periferice. Din această cauză, beta blocantele care acţionează predominant asupra receptorilor beta1 sunt utile la pacienţii cu bronhopneumopatii cronice obstructive sau cu arteriopatie periferică. Beta1 selectivitatea este relativă; la dozele mari necesare frecvent pentru a se obţine un răspuns cardiac corespunzător, selectivitatea poate să dispară. Nici blocantele beta1 selective nu se pot utiliza la pacienţii cu bronhospasm manifest. Beta blocantele afectează conducerea atrioventriculară, ca şi frecvenţa cordului. Din acest motiv, ele sunt contraindicate în caz de bradicardie de repaus marcată sau tulburări de conducere atrioventri culare. Alte efecte secundare sunt astenia, tulburări de somn şi agravarea depresiei. Unele dintre efectele secun dare pot fi mai puţin pronunţate în cazul beta blocantelor hidrofile, care pătrund mai puţin în sistemul nervos central. Beta blocantele pot produce o uşoară scădere a HDL colesterolului şi o uşoară creştere a trigliceridelor serice.

Ionii de calciu joacă un rol important în contracţia musculaturii netede, în contracţia miocardului şi generarea potenţialului de acţiune cardiac. Blocantele canalelor de calciu îşi exercită efectele asupra fiecăreia dintre aceste acţiuni. Medicamentele blocante ale canalelor de calciu sunt diferite din punct de vedere structural şi se deosebesc între ele în ceea ce priveşte gradul în care influenţează, direct sau reflex, frecvenţa cordului, tonusul vascular, contractilitatea şi conducerea atrioventriculară. Verapamilul şi, într-o mai mică măsură, diltiazemul, scad frecvenţa cordului. Verapamilul poate astfel fi folosit la pacienţii cu angină pectorală şi bronhospasm, la care nu se pot administra beta blocante. Verapamilul şi diltiazemul scad conducerea atrioventriculară şi contractilitatea mio-cardică. Ele nu trebuie utilizate în condiţii de bradicardie, tulburări de conducere sau disfuncţie ventriculară stângă. Nifedipina (o dihidropiridină) este un vasodilatator mai puternic (şi deci antihipertensiv) şi nu reduce semnificativ contractilitatea sau conducerea atrioventriculară. Lipsa unui efect electrofiziologic direct şi vasodilataţia importan-tă pot duce la creşterea reflexă a frecvenţei cardiace. În anumite situaţii clinice, nifedipina ca monoterapie a fost asociată cu agravarea simptomatologiei cardiopatiei coronariene. Acţiunile reflexe ale nifedipinei pot fi contracarate prin administrarea concomi tentă a unui beta blocant. Acţiunile reflexe sunt mai puţin pronunţate în cazul preparatelor de nifedipină cu durată lungă de acţiune sau al dihidropiridinelor mai noi (generaţia a doua).

Tratamentul combinat cu un nitrat şi un beta blocant este frecvent utilizat la pacienţii cu angină pectorală. Unii pacienţi cu angină severă pot necesita combinarea a trei medicamente, câte unul din fiecare clasă (cu condiţia să se evite efectele secundare electrofiziologice sau inotrop negative). În pulus, este important ca tratamentul combinat să nu ducă la scăderea excesivă a presiunii arteriale, care poate determina apariţia simptomelor ortostatice.

Pacienţii cu angină instabilă şi durere de repaus trebuie spitalizaţi pentru tratament medical intensiv. Anticoagularea cu aspirină şi heparină trebuie efectuată în absenţa contraindicaţiilor, întrucât s-a demonstrat că reduce rata de evoluţie spre infarct şi mortalitatea. Se administrează, de asemenea, medicamente antiischemice, de obicei nitraţi şi beta blocante. În prezenţa durerii severe sau de repaus, nitraţii se administrează iniţial parenteral, sub formă de nitroglicerină intravenos. La nevoie, sau în caz de intoleranţă sau contraindicaţie la beta blocante, se poate administra un blocant al canalelor de calciu. După cum s-a sugerat anterior, nifedipina ca monoterapie a fost asociată cu un prognostic prost al pacienţilor cu angină instabilă, iar diltiazemul sau verapamilul nu trebuie administrate dacă există disfuncţie ventriculară stângă.

Pacienţii cu angină instabilă ale căror simptome nu se stabilizează prompt după tratamentul medical sau prezintă ischemie recurentă sunt consideraţi pacienţi cu risc crescut. La aceştia este recomandată angiografia coronariană pentru evaluarea posibilităţilor de revascularizaţie. Riscul crescut este indicat şi de modificările EKG tranzitorii şi de episoadele ischemice însoţite de congestie pulmonară, galop Z3, sau suflu de insuficienţă mitrală tranzitor. La pacienţii cu simptomatologie severă refractară, contrapulsaţia intraaortică cu balon poate fi utilă până când se realizează revascularizaţia. Contrapulsaţia cu balon scade impedanţa la ejecţia ventriculului stâng şi menţine presiunea de perfuzie coronariană diastolică.

Majoritatea pacienţilor cu angină instabilă se stabilizează sub tratament medical şi pot fi supuşi probelor de efort, pentru evaluarea gradului de risc. Celor cu probe de efort pozitive li se recomandă în continuare angiografie coronariană. Mulţi medici recomandă de rutină angiografia coronariană, chiar dacă simptomatologia s-a stabilizat, dacă pacientul nu este vârstnic şi dacă nu are alte afecţiuni concomitente grave.

BYPASS-UL CORONARIAN ŞI ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ ÎN TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE

Procedeul chirurgical de bypass coronarian (coronary artery bypass surgery- CABPS) este foarte eficient pentru ameliorarea sau eliminarea simptomelor pacienţilor cu angină pectorală. În anumite subgrupe de pacienţi, CABPS îmbunătăţeşte prognosticul. La pacienţii stabili cu funcţie ventriculară stângă normală, riscul de mortalitate operatorie este ≤ 1%; riscul de infarct miocardic aparent clinic perioperator este în jur de 2,5%. Disfuncţia ventriculară stângă creşte riscul operator. Pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă au însă şi cu tratament medical un risc crescut şi este probabil ca intervenţia să ducă la scăderea riscului de mortalitate, dacă disfuncţia nu este atât de severă încât riscul operator să fie prohibitiv. Alţi factori care influenţează decizia asupra CABPS includ dimensiunea arterelor coronare şi particularităţile afectării coronariene aterosclerotice (distală sau difuză) care pot reduce eficienţa bypass-urilor. Pentru realizarea bypass-ului se utilizează venele safene ale extremităţilor inferioare şi artera mamară internă.

Intervenţia de bypass coronarian este deseori indicată pacienţilor cu simptomatologie anginoasă inacceptabilă în ciuda tratamentului medical. De asemenea, trebuie luată în considerare la pacienţii cu stenoza arterei coronare principale stângi şi la cei cu afectare coronariană trivasculară însoţită de disfuncţie ventriculară stângă, ischemie provocată sau capacitate funcţională redusă. La aceşti pacienţi, CABPS a

fost asociat cu ameliorarea prognosticului, comparativ cu tratamentul medical.

Din păcate, CABPS nu stopează evoluția aterosclerozei coronariene. Leziunile obstructive pot apare în continuare în vasele native care nu au fost supuse bypass-ului, și chiar și la nivelul bypass-urilor. La 40-50% dintre pacienți, angina reapare după 7 până la 10 ani după intervenția de bypass. Arterele mamare interne se pare că rezistă mai mult timp decât venele safene. Pentru a crește durata de viață a grefei, se administrează aspirină. Este importantă și reducerea sau eliminarea pe cât posibil, a factorilor de risc, inclusiv nivelul lipidelor serice. Dacă la pacienții la care s-a efectuat CABPS apare din nou angină refractară sau instabilă, trebuie luată în considerație angioplastia coronariană percutană sau repetarea CABPS. Riscul la repetarea intervenției de revascularizație este mai mare decât la prima intervenție.

Angioplastia coronariană transluminală percutană (PTCA) implică introducerea unui cateter cu balon într-o arteră coronară, poziționarea balonului la nivelul unei leziuni stenozante și umflarea balonului cu o presiune de câteva atmosfere pentru a obține dilatația stenozei. Procedeul dilacerează intima, sparge placa aterosclerotică și deseori produce o mică disecție locală. PTCA are o rată de succes de peste 90% din cazuri. PTCA se poate complica cu ocluzie coronariană acută, care poate duce la infarct miocardic acut (≈ 4%) și/sau la necesitatea unui bypass coronarian de urgență (≈ 3%). Rata de mortalitate asociată cu PTCA este în jur de 1%. PTCA se poate complica și cu restenozare la locul dilatației, de obicei în câteva săptămâni sau luni după intervenție. În studii publicate pe serii de PTCA selecționate, rata de restenozare la 6 luni a fost de 30-40%.

Mecanismul restenozării este complex și implică hiperplazia musculaturii netede vasculare ca răspuns la lezarea prin dilatație. Repetarea PTCA este eficientă la majoritatea pacienților cu restenozare. PTCA are eficiența maximă la pacienții cu angină intolerabilă în ciuda tratamentului medical și cu stenoză proximală discretă într-o arteră coronară principală. PTCA nu se utilizează la pacienții cu obstrucție de arteră coronară principală stângă. PTCA poate fi eficace și la anumiți pacienți selecționați cu obstrucție coronariană multivasculară (de obicei implicând două vase). Rezultatele PTCA la pacienții cu angină instabilă sunt similare cu cele ale pacienților stabili, însă riscul ocluziei coronare acute este mai mare, probabil datorită plăcii aterosclerotice sparte și a trombusului asociat. Este de dorit ca pacienții cu angină instabilă să fie tratați inițial cu heparină și aspirină, înainte de a se trece la practicarea PTCA, cu excepția cazurilor în care ischemia recurentă sau refractară impune efectuarea precoce a acesteia.

Au apărut o serie de noi tehnici de cateterizare care se pot utiliza pentru PTCA la pacienți selecționați. Acestea sunt reprezentate de grefe de artere coronare realizate prin cateter care sunt eficiente mai ales la pacienții cu obstrucție acută după PTCA și la cei cu leziuni obstructive ale grefei safene.

Angina variantă

În 1959, Prinzmetal a descris un sindrom de durere toracică nelegată de efort, însoțită de supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST pe EKG. Episoadele apar mai frecvent dimineața devreme și se pot acompania de aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară sau bloc atrioventricular complet. Poate interveni moartea subită. Există o variabilitate spontană a frecvenței de apariție a episoadelor de angină variantă. Angina variantă este rezultatul unui spasm localizat puternic, de regulă în porțiunea proximală a unei coronare principale (de aici, ishemia severă și supradenivelarea segmentului ST). Unii pacienți prezintă o hipersensibilitate arterială generalizată, cu migrenă sau fenomene Raynaud. Există o asociere între fumat și angina variantă.

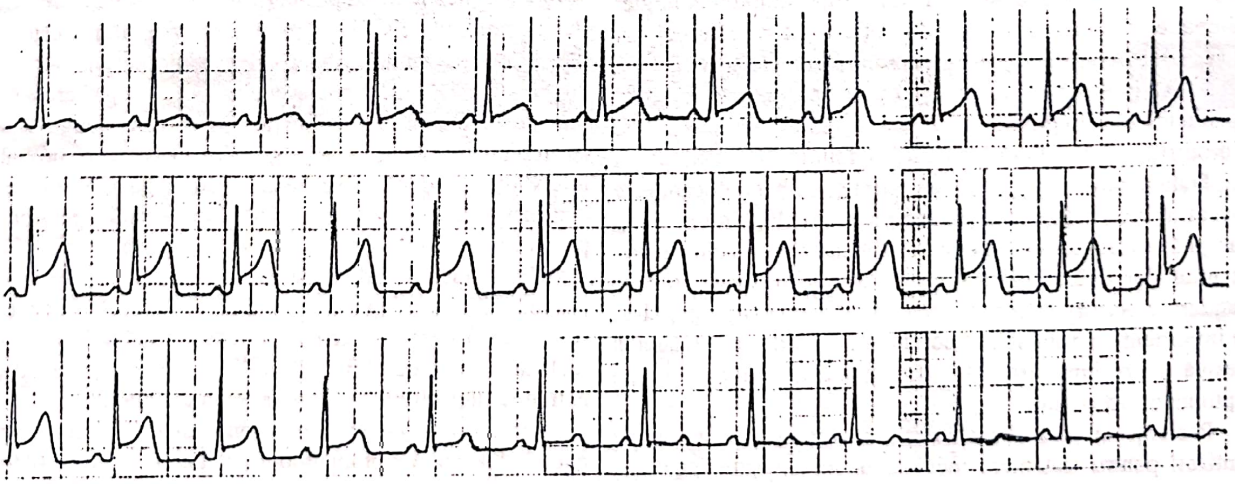


Figura 7-4

Înregistrare electrocardiografică continuă la un pacient cu angină Prinzmetal (variantă). Disconfortul toracic a apărut spontan în timpul înregistrării de pe rândul de sus, însoțită de supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST. În momentul înregis trării de pe rândul de jos (câteva minute mai târziu), atât disconfortul cât și supradenivelarea segmentului ST au dispărut.

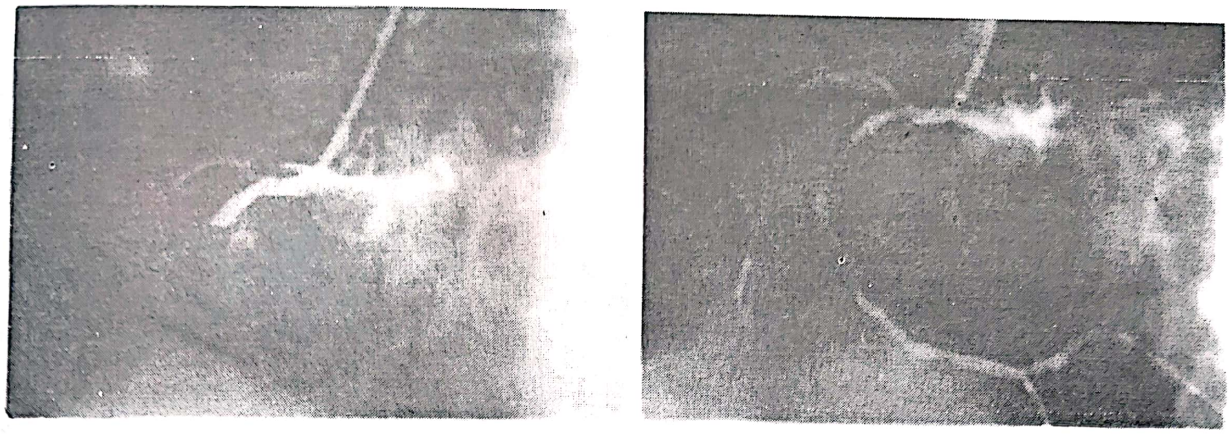


Figura 7-5

Angiografie a arterei coronare drepte la un pacient cu infarct miocardic inferior acut. Imaginea din stânga evidenţiază obstrucţia totală a arterei coronare drepte. Imaginea din dreapta evidenţiază restaurarea fluxului la 90 de minute după administrarea intravenoasă a activatorului tisular al plasminogenului.

Deşi semnul electrocardiografic clasic este supradenivelarea segmentului ST, poate apare şi subdenivelarea ST sau inversarea undei T. De regulă, spasmul apare la nivelul unei plăci aterosclerotice, chiar dacă placa în sine nu este obstructivă. În unele cazuri, arterele coronare apar normale angiografic între episoadele dureroase. Obiectivarea ischemiei poate fi dificilă datorită imprevizibilităţii apariţiei crizelor dureroase. În unele cazuri, depistarea unei supradenivelări tranzitorii a segmentului ST în timpul crizei sau monitorizarea ambulatorie a EKG (Figura 7-4), pot
sprijini diagnosticul. Spasmul coronarian cu reproducerea simptomelor şi a modificărilor EKG poate fi demonstrat cu un test de provocare cu ergonovină în timpul angiografiei coronariene (însă trebuie efectuat cu multă precauţie).

Ergonovina este un alcaloid din secara cornută cu efecte alfa-adrenergice şi serotoninergice. Vasele predispuse la spasm sunt foarte sensibile la acţiunea sa vasoconstrictoare.

Spasmul rezultant poate fi intens şi prelungit, capabil să provoace ischemie miocardică semnificativă şi tulburări de ritm. Pentru contracararea sa poate fi necesară administrarea intracoronariană a unui vasodilatator (nitroglicerină). Testul de provocare nu se practică în caz de leziuni coronariene obstructive. Tratamentul anginei variante este centrat pe utilizarea medicamentelor vasodilatatoare (blocante ale canalelor de calciu şi nitraţi). Blocantele beta-adrenergice pot fi nocive prin declanşarea unei vasoconstricţii mediate alfa-adrenergic.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Infarctul miocardic acut (IMA) apare deseori în repaus sau în timpul unei activităţi obişnuite. În multe cazuri, poate fi prima manifestare de cadiopatie coronariană.

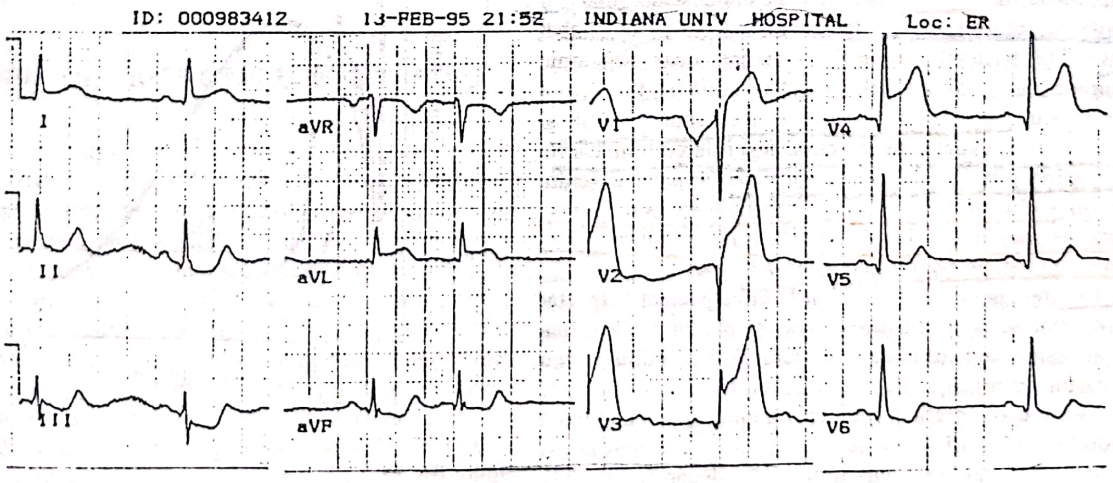


Figura 7-6

Infarct miocardic acut anteroseptal. Se observă curent de leziune în derivaţiile V1-V4, DI, aVL. În derivaţiile anterioare a apărut undă Q.

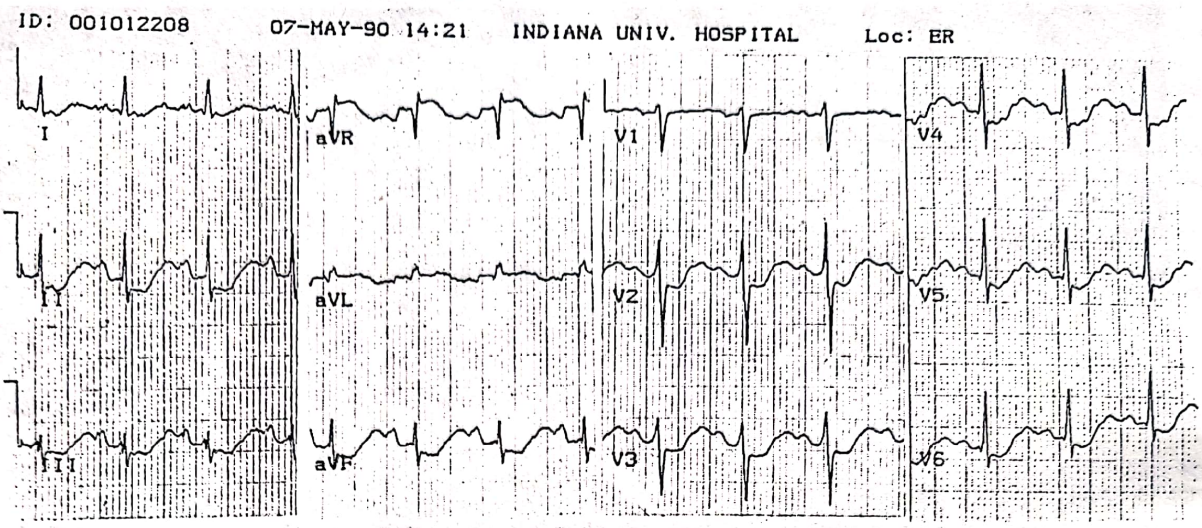


Figura 7-7

Subdenivelare marcată a segmentului ST la un pacient cu durere toracică prelungită datorită unui infarct miocardic acut non-Q. Subdenivelarea segmentului ST nu este specifică pentru infarct (de exemplu, aceasta poate apare în ischemia miocardică tranzitorie sau alte situații). Confirmarea infarctului non-Q se bazează pe determinări seriate ale enzimelor cardiace. Vezi Figura 3-6 pentru inversarea adâncă a undelor T, care poate de asemenea însoți infarctul miocardic non-Q.

Aceste observații sunt în legătură cu rolul major al ocluziei trombotice acute a unei artere coronare la nivelul unei plăci aterosclerotice rupte (Figura 7-5). A fost demonstrat un pattern diurn de debut, cu un peak de apariție în jurul orei 6 a.m. Experiența clinică și datele obiective afirmă rolul efortului fizic susținut, mai ales la persoane altminteri sedentare, și al stressului emoțional, cum ar fi furia, în declanșarea IMA. Stressul asociat cu procedurile chirurgicale sau cu aritmiile cardiace (fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid) poate provoca IMA la unii pacienți cu cardiopatie coronariană. IMA tipic se manifestă ca durere toracică intensă cu durată > 30 minute, neameliorată de nitroglicerina administrată sublingual. Greața, diaforeza și dispneea sunt frecvente. Pacienții diferă mult între ei în ceea ce privește intensitatea și chiar prezența simptomelor. Aproximativ 20% dintre IMA nu sunt recunoscute, din cauză că simptomele sunt atipice, ușoare, sau chiar absente. Infarctul miocardic silențios este mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat. Unii pacienți nu prezintă durere, doar simptome determinate de o complicație a IMA, cum ar fi edemul pulmonar acut. În IMA necomplicate, frecvența cordului și presiunea arterială sunt ușor crescute, deși infarctul miocardic inferior se însoțește frecvent de bradicardie. Se poate ausculta uneori un suflu sistolic apical de insuficiență mitrală prin ischemie de mușchi papilar. Când infarctul este întins, poate determina disfuncție sistolică cu galop Z3.

EKG trebuie efectuată imediat la orice pacient suspectat de IMA, atât în scop diagnostic, cât și pentru a identifica pacienții care sunt candidați la terapie trombolitică sau angioplastie de urgență. IMA pot fi împărțite din punct de vedere electrocardiografic în infarcte cu undă Q sau fără undă Q (non-Q). (Clasificarea anterioară în *transmurale* și *subendocardice* nu se mai utilizează, deoarece studiile anatomopatologice nu au putut demonstra o relație clară între patternul EKG și localizarea intramurală a infarctului). Infarctele cu undă Q încep în mod caracteristic cu un curent de leziune localizat (supradenivelarea segmentului ST), cu apariția apoi a undei Q patologică, în general cu o durată ≥ 0,04 secunde (Figura 7-6; vezi de asemenea Figura 3-5 și Tabelul 3-4). Semnele EKG tipice pentru infarctul non-Q sunt subdenivelarea segmentului ST și/sau inversarea undei T (Figura 7-7).

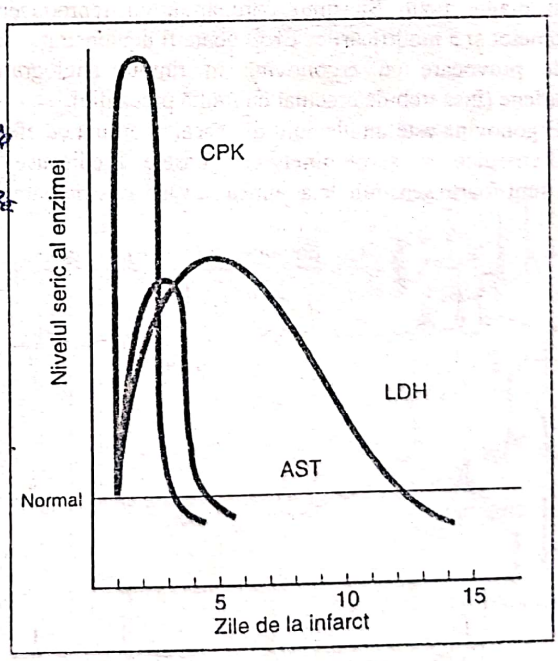


Figura 7-8

Evoluția cronologică a valorilor serice ale enzimelor eliberate prin necroză miocardică. AST = aspartat aminotransferaza serică; CPK = creatin kinaza; LDH = lactat dehidrogenaza

La aproximativ 90% din pacienţii cu infarct cu undă Q în evoluţie, ocluzia arterei implicate este totală. Prin contrast, obstrucţia este severă, dar cu un oarecare flux rezidual la majoritatea pacienţilor cu infarct non-Q. În ciuda rolului central al EKG, trebuie subliniat că primul traseu electrocardiografic este diagnostic doar la aproximativ jumătate dintre pacienţii cu IMA. Traseul iniţial poate evidenţia modificări nespecifice, iar la cca 10% dintre pacienţi, traseul iniţial este normal. Prin efectuarea de trasee seriate, contribuţia EKG la diagnostic creşte considerabil.

Leziunea miocardică duce la eliberarea de enzime în curentul circulator. Izoenzima MB a creatin-kinazei (CK-MB) este markerul convenţional cel mai sensibil şi mai specific de leziune miocardică. În IMA, valorile serice ale CK-MB de regulă depăşesc limita normală după primele 6-8 ore, ating valoara maximă la 12-48 ore, şi revin la normal după 24-48 ore (Figura 7-8). Din această cauză, nivelul CK-MB la prezentarea pacientului poate fi încă normal. Nivelul lactat dehidrogenazei serice (LDH) în IMA creşte ceva mai tardiv şi rămâne ridicat timp de câteva zile. Dozarea LDH poate fi astfel utilă la pacienţii care se prezintă la câteva zile după IMA suspectat, când nivelul CK-MB a redevenit normal. LDH se poate fracţiona în cinci izoenzime. LDH cardiacă este în principal LDH1. În infarctul miocardic, nivelul LDH1 devine mai mare decât al LDH2.

Deşi CK-MB se găseşte în cantitate mult mai mare în miocard decât în alte ţesuturi, nivelul sanguin al acesteia poate fi crescut la pacienţi suferind de alte afecţiuni, cum ar fi leziunile masive ale muşchilor scheletici. Din acest motiv şi datorită intervalului de timp între IMA şi momentul în care valorile CK-MB devin diagnostice, s-au căutat alţi markeri, printre care nivelul sanguin al troponinelor cardiace.

Evaluarea pacienţilor cu IMA include şi radiografia toracică. Deşi aceasta nu prezintă modificări caracteristice pentru IMA, ea oferă date asupra circulaţiei pulmonare şi poate evidenţia semne ale altor afecţiuni care pot complica sau simula IMA. Ecocardiografia poate evidenţia o anomalie segmentală de motilitate a peretelui ventricular (deşi aceasta nu are valoare diagnostică pentru IMA) şi oferă informaţii asupra funcţiei ventriculare globale. De asemenea, ecocardiografia poate detecta sau confirma multe dintre complicaţiile IMA.

TRATAMENTUL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

Majoritatea deceselor prin IMA survin în primele ore de la apariţia simptomelor, ca rezultat al fibrilaţiei ventriculare. Din acest motiv şi datorită beneficiilor tratamentului precoce al IMA, pacienţii trebuie să cunoască semnele de alarmă şi să ceară îngrijire medicală imediat ce acestea apar. Multe centre urbane folosesc asistenţi medicali de urgenţă competenţi în recunoaşterea simptomelor IMA, iniţierea monitorizării electrocardiografice şi tratamentul tahiaritmiilor ventriculare, la nevoie putând să le rezolve prin defibrilare electrică. De asemenea, dacă este necesar, se poate realiza eliberarea căilor respiratorii, administrarea intravenoasă a medicamentelor şi resuscitarea cardiorespiratorie. Îngrijirea prespitalicească de urgenţă, mai ales tratamentul rapid al aritmiilor ventriculare cu prognostic vital nefavorabil ameliorează supravieţuirea după IMA.

Tratamentul intraspitalicesc precoce include administrarea de oxigen, monitorizare EKG continuă şi aplicarea unei căi de aport venos pentru administrarea intravenoasă a medicaţiei. Trebuie imediat obţinută o EKG cu 12 derivaţii. În cazul în care presiunea arterială este acceptabilă, se administrează nitroglicerină sublingual. Tratamentul precoce constă din aspirină, 160-325 mg, care s-a demonstrat că reduce mortalitatea. Morfina, în doză de 2-4 mg intravenos şi repetat la fiecare 5-15 minute dacă este necesar, se administrează pentru controlul durerii dacă presiunea arterială este acceptabilă. Morfina are efecte vagotonice şi poate determina scăderea presiunii arteriale şi produce de asemenea depresie respiratorie. Nitroglicerina se administrează adeseori în perfuzie intravenoasă pentru efectele sale antiischemice şi de scădere a presarcinii, în special dacă presiunea arterială este crescută sau dacă există congestie circulatorie pulmonară asociată.

La unii pacienţi cu IMA apare bradicardie sinusală, în special în cazul infarctelor miocardice inferioare (Figura 7-9), când se poate însoţi de hipotensiune (datorită creşterii tonusului vagal şi irigării nodului sinusal de către artera coronară dreaptă). Dacă bradicardia este asimptomatică şi este bine tolerată hemodinamic, nu necesită un tratament specific. Dacă simptomatologia sau modificările hemodinamice impun un tratament, se poate administra atropină 0,5 mg i.v. La pacienţii cu IMA şi alură ventriculară şi presiune arterială ridicate, utilizarea cu atenţie a beta blocantelor în administrare intravenoasă, de exemplu metoprolol, poate fi benefică dacă nu există contraindicaţii, şi anume insuficienţă cardiacă semnificativă, hipotensiune, bradicardie sau tulburări de conducere atrioventriculare semnificative. În cazul în care aceste complicaţii devin o problemă, se poate folosi un agent cu durată scurtă de acţiune, cum ar fi esmolol.

TRATAMENTUL TROMBOLITIC ŞI ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ PRIMARĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

După ocluzia coronariană acută, necroza miocardică se dezvoltă progresiv. Refacerea în timp util a a fluxului sanguin coronarian prin tratament trombolitic sau PTCA salvează ţesutul miocardic şi reduce riscul de mortalitate la pacienţi selecţionaţi.

Criteriile de aplicare a terapiei trombolitice intravenoase (Tabelul 7-6) includ durerea toracică caracteristică pentru IMA asociată cu apariţia unui curent de leziune pe EKG (supradenivelarea segmentului ST). Studii clinice indică de asemenea un beneficiu pentru pacienţii cu IMA cu aspect electrocardiografic de bloc de ramură stângă recent sau presupus ca recent. Terapia trombolitică nu este indicată de rutină la pacienţii cu IMA şi aspect EKG de subdenivelare a segmentului ST sau inversare a undei T. Timpul are o importanţă foarte mare - cu cât mai repede se începe tratamentul, cu atât mai mare este beneficiul. Studiile clinice au demonstrat clar valoarea tratamentului la pacienţii care se prezintă în primele 6 ore de la debutul simptomatologiei. La pacienţii care se prezintă între 6 şi 12 ore de la debut, există

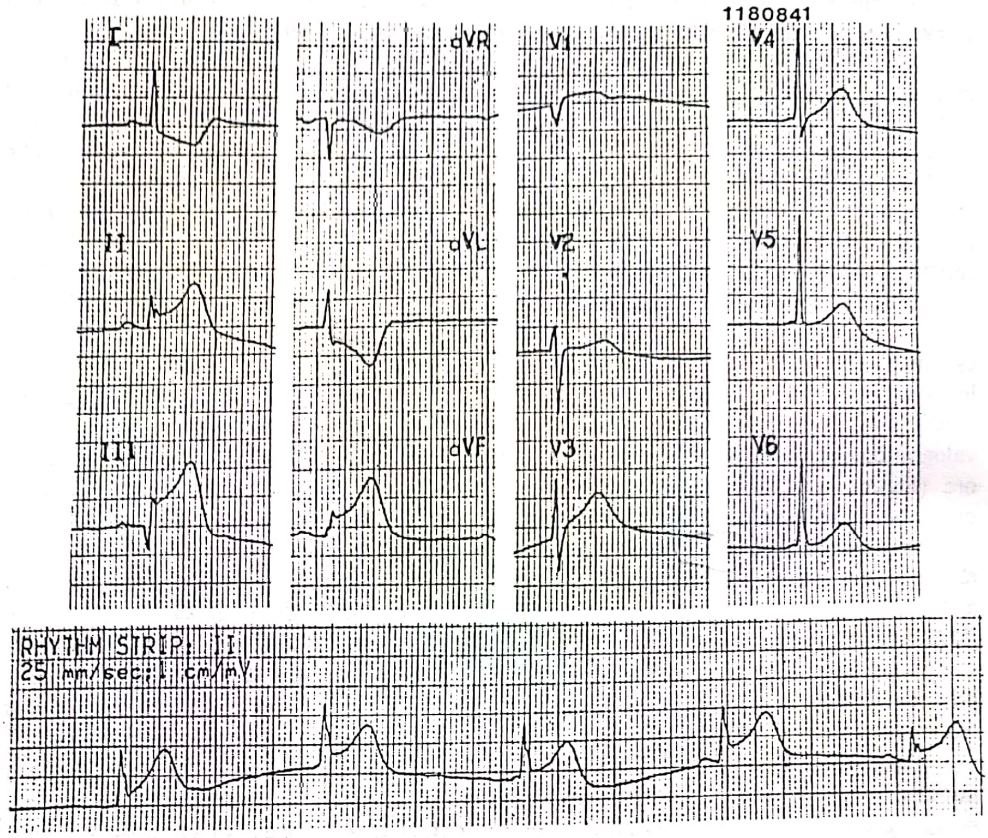


Figura 7-9

Infarct miocardic acut inferior. Există de asemenea un grad de supradenivelare a segmentului ST în V1, care poate indica implicarea simultană a ventriculului drept. Înregistrarea pentru ritm (*rhythm strip*) ilustrează bradicardie sinusală marcată cu ritm joncțional de scăpare (ultimul complex este o bătaie sinusală condusă).

de asemenea un beneficiu în condițiile prezenței ischemiei evolutive și a supradenivelării segmentului ST. Riscul unui accident vascular cerebral la pacienții în tratament trombolitic este mai mare la vârstnici, însă și riscul de mortalitate prin IMA este mai mare la aceşti pacienți. Mulți pacienți vârstnici (între 65-70 ani) pot beneficia de terapie trombolitică. Este mai bine ca orientarea să se facă mai degrabă după vârsta "fiziologică" decât după cea cronologică. Contraindicațiile terapiei trombolitice sunt enumerate în Tabelul 7-7.

TABELUL 7- 6 Criteriile de selecție pentru tratamentul trombolitic în infarctul miocardic acut

1. Durere toracică sugestivă pentru infarctul miocardic acut
2. Modificări EKG
   - Supradenivelare a segmentului ST >1 mm în două sau mai multe derivații ale membrelor sau derivații precordiale succesive
   - Bloc de ramură stângă nou sau presupus nou
   - Subdenivelare a segmentului ST cu unde R mari în derivațiile V2-V3 *dacă* există suspiciunea de infarct posterior
3. Timpul de la debutul simptomelor
   - <6 ore: cel mai eficient
   - 6-12 ore: mai puțin eficient trebuie aplicat dacă durerea de tip ischemic continuă
   - > 12 ore: beneficiu îndoielnic cu excepția situațiilor în care ischemia și durerea toracică persistă
4. Vârsta - cea fiziologică este mai importantă decât cea cronologică
   - <75 ani: beneficiu evident
   - >75 ani: beneficiu mai puțin evident

Acestea se centrează pe caracteristicile care pot creşte riscul de complicații hemoragice. Cea mai importantă complicație este accidentul vascular cerebral prin hemoragie intracraniană (accidentul vascular cerebral ischemic poate complica IMA chiar în absența tratamentului trombolitic). Riscul de accident vascular cerebral este mai mare la pacienții cu hipertensiune (mai ales vârstnici) și la pacienții cu boli cerebro-vasculare. Riscul variază oarecum în funcție de agentul trombolitic folosit (deexemplu, este mai mare în cazul utilizării activatorului tisular al plasminogenului decât în

TABELUL 7- 7 Contraindicațiile tratamentului trombolitic în infarctul miocardic acut

Absolute
- Sângerare activă
- Intervenție chirurgicală majoră, biopsie sau traumatism major în ultimele 6 săptămâni
- Accident vascular cerebral sau boală cerebrovasculară simptomatică; tumori intracraniene; traumatisme craniocerebrale recente
- Suspiciune de disecție de aortă
- Suspiciune de pericardită
- Anomalii ale hemostazei
- Hipertensiune arterială severă

Relative
- Puncționarea unui vas necompresibil
- Resuscitare cardio-respiratorie prelungită (de exemplu, >10 min)
- Anamneză de sângerare gastrointestinală

TABELUL 7- 8 Recomandările studiului clinic GUSTO de administrare "accelerată" a activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) şi a plasminogenului asociate cu heparina intravenoasă

Streptokinază (SK)	Activator tisular al plasminogenului (t-PA)
Aspirină ≥160 mg SK: 1,5 milioane unităţi iv în 60 min	Aspirină ≥160 mg tPA: bolus iv de 15 mg, urmat de 0,75 mg/kg corp (fără a depăşi 50 mg) timp de 30 min, apoi 0,5 mg/kg corp (fără a depăşi 35 mg) timp de 60 min
Heparină bolus iv de 5000 unităţi, apoi 1000 unităţi pe oră*	Heparină bolus iv de 5000 unităţi, apoi 1000 unităţi pe oră*

* Ajustat prin determinări repetate ale PTT
iv = intravenos

cazul streptokinazei) şi este crescut de folosirea concomitentă a heparinei. Riscul global de accident vascular cerebral cu agenţii trombolitici uzuali este între 1-1,7%.

Agenţii trombolitici disponibili pentru utilizare intravenoasă în IMA sunt streptokinaza (SK), activatorul tisular al plasminogenului (tPA) şi anistreplaza. Streptokinaza produce o tromboliză sistemică mai accentuată. Pentru că este mai antigenică, SK poate determina simptome alergice, iar utilizarea ei este ocazional însoţită de hipotensiune.

Aceasta din urmă se rezolvă de obicei prin întreruperea sau încetinirea perfuziei. Din cauza inducerii apariţiei de anticorpi, nu trebuie aplicată la pacienţii care au mai primit SK. Streptokinaza se administrează în doză de 1,5 milioane de unităţi pe oră. tPA are o specificitate mai mare pentru fibrină. Reacţiile alergice sunt rare. Este semnificativ mai scumpă comparativ cu SK. După cum s-a arătat mai sus, riscul de accident vascular cerebral este ceva mai mare în cazul administrării tPA decât a SK. Regimul clasic de administrare a tPA a fost de 100 mg, administrate în perfuzie intravenoasă în doză de 60 mg în prima oră (primele 6-10 mg în bolus intravenos în 2-3 minute), apoi 20 mg intravenos pe oră în orele a doua şi a treia. Mai recent, tPA se administrează printr-o metodă "accelerată", aşa cum a fost aplicată de studiul GUSTO (Tabelul 7-8). Această schemă presupune un bolus iniţial de 15 mg, urmat de perfuzie de 0,75 mg/kg (maximum 50 mg) timp de 30 de minute, apoi 0,5 mg/kg (maximum 35 mg) timp de 60 de minute.

Problema celui mai bun regim trombolitic a fost foarte mult dezbătută. Studiile angiografice indică faptul că restaurarea precoce a patenţei coronariene este mai mare la aplicarea tPA decât la aplicare SK, dar mai multe studii clinice au demonstrat rezultate comparabile între cele două. Studiul GUSTO, care a folosit concomitent şi heparină, după schema cea mai frecvent folosită în Statele Unite, a demonstrat o mortalitate absolută cu 1% mai mică la lotul de pacienţi trataţi cu schema "accelerată" comparativ cu cel care a primit SK. Beneficiul relativ a părut mai mare la pacienţii de sub 65 de ani şi la cei cu infarct anterior sau extins. Utilizarea concomitentă a heparinei pentru accelerarea trombolizei şi prevenirea reocluziei precoce creşte riscul de sângerare. Administrarea heparinei pare a fi mai importantă în cazul utilizării tPA, care are o durată de acţiune mai scurtă şi induce o mai mică tromboliză sistemică. În ciuda faptului că heparina a fost utilizată şi împreună cu SK, nu s-a stabilit cu precizie dacă beneficiile sale depăşesc riscul asociat. Nici durata optimă a terapiei cu heparină după tratamentul trombolitic nu este precis stabilită. La pacienţii fără complicaţii, ea se adminstrează de obicei pe o durată de 24-48 ore.

Fluxul coronarian poate fi restabilit şi prin PTCA de urgenţă (directă). Stenoza reziduală este mai mică decât în cazul tratamentului trombolitic, iar incidenţa ischemiei recurente pare a fi mai mică. De asemenea, şi riscul de accident vascular cerebral pare a fi mai mic. Studii efectuate în centrele cu experienţă mare în efectuarea angioplastiei indică o superioritate a PTCA asupra trombolizei la pacienţii trataţi în primele 6 ore de la apariţia simptomelor, atât în ceea ce priveşte mortalitatea cât şi funcţia ventriculară. PTCA este deosebit de valoroasă la pacienţii care au contraindicaţie de tromboliză. De asemenea, PTCA poate fi recomandată pacienţilor cu IMA şi şoc cardiogen. Întrucât cele mai multe spitale nu pot efectua PTCA în urgenţă, terapia trombolitică rămâne totuşi principala metodă de restaurare a fluxului coronarian la cei mai mulţi pacienţi cu IMA. Pacienţii care prezintă ischemie recurentă după tratament trombolitic trebuie să efectueze angiografie cardiacă imediată pentru luarea în consideraţie a PTCA sau a revascularizării chirurgicale.

ALTE METODE TERAPEUTICE

Clasic, pacientul cu IMA necomplicat trebuie să rămână la pat în primele 24-36 de ore. Ulterior, activitatea este atent şi progresiv crescută, adeseori cub conducerea şi supravegherea unui program de reabilitare. De obicei, pacienţii sunt îndepărtaţi din unitatea de îngrijire coronariană după 3 zile. Mulţi pacienţi au nevoie de laxative pentru a evita constipaţia. Pacienţii fără complicaţii sunt externaţi la aproximativ o săptămână după infarct. Probele de efort înainte de externare la pacienţii fără complicaţii ajută la evaluarea toleranţei la efort şi la recomandările ulterioare. De asemenea, sunt utile pentru identificarea pacienţilor cu risc crescut de recidivă sau coronaropatie extensivă. Pacienţii cu ischemie indusă la proba de provocare şi cei cu caracteristici clinice sugestive pentru riscul crescut trebuie să efectueze angiografie coronariană. Indicaţia de angiografie coronariană terbuie să ţină seama şi de condiţia medicală generală a pacientului, ca şi de vârsta acestuia.

Studii clinice mari au arătat că tratamentul de rutină cu blocante beta-adrenergice (metoprolol, timolol, propranolol) scade mortalitatea globală, moartea subită şi/sau reinfarctul după IMA. În lipsa contraindicaţiilor, cum ar fi insuficienţa cardiacă semnificativă, bradicardia sau tulburările de conducere, tratamentul se începe în spital şi se continuă pe termen lung. Unii autori au pus sub semnul întrebării valoarea tratamentului pe termen lung cu beta blocante la pacienţii cu IMA şi risc scăzut şi anume cei fără infarct întins, ischemie recurentă sau complicaţii. De asemenea, aspirina trebuie administrată pe termen lung. Anticoagularea cu cumarinice este rezervată pentru pacienţii cu indicaţie specială (trombus intraventricular evidenţiat ecocardiografic, situaţie care mai

frecvent însoțește infarctele antero-apicale). Studii recente au demonstrat beneficiul pe termen lung al tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu IMA și disfuncție ventriculară stângă sau infarct întins.

INFARCTUL MIOCARDIC NON-Q

Istoria naturală a infarctului non-Q pare să fie oarecum diferită de cea a infarctului cu undă Q. La majoritatea pacienților cu infarct non-Q, tromboza acută nu este total obstructivă și poate apare tromboliză spontană sau există flux colateral abundent. Cercetările din perioada pretrombolitică au demonstrat că leziunea miocardică acută rezultantă a fost mai mică și prognosticul intraspitalicesc a fost mai bun comparativ cu cel al pacienților cu infarct cu undă Q. Oricum, pacienții cu infarct non-Q au prezentat un risc mai mare de evenimente ischemice recurente, iar prognosticul pe termen lung a fost comparabil cu al pacienților cu infarct cu undă Q. După cum s-a menționat anterior, terapia trombolitică nu are întotdeauna un beneficiu și nu se recomandă de rutină la pacienții cu infarct cu undă Q. Tratamentul precoce al acestora se face de obicei cu aspirină, heparină și medicamente antiischemice. Datorită riscului de evenimente ischemice recurente, mulți medici sunt tentați să practice angiografia coronariană în cadrul evaluării post-infarct. Pacienții cu infarct non-Q și ischemie recurentă, fie spontană, fie indusă la proba de efort, prezintă un risc crescut și necesită examen angiografic pentru evaluarea posibilităților de revascularizație. Pacienții cu infarct non-Q și subdenivelare persistentă a segmentului ST de asemenea par să prezinte un risc crescut. Unele date clinice sugerează că utilizarea de rutină a diltiazemului la supraviețuitorii după un infarct non-Q cu funcție ventriculară păstrată, poate reduce incidența reinfarctului. Diltiazemul poate fi nociv și nu trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă.

COMPLICAȚIILE INFARCTULUI MIOCARDIC ȘI TRATAMENTUL LOR

IMA se poate complica cu tulburări de ritm și de conducere. În general, acestea necesită tratament în cazul în care afectează echilibrul hemodinamic, agravează ischemia miocardică, sau predispun la apariția aritmiilor maligne, cum ar fi tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară. Tratamentul trebuie să includă, de asemenea, îndepărtarea factorilor care pot agrava aritmiile, cum ar fi hipokaliemia, hipomagneziemia, hipoxia sau efectele secundare ale unor medicamente.

Riscul de apariție a fibrilației ventriculare este maxim în primele ore după IMA. În caz de apariție a finrilației ventriculare, se practică defibrilarea promptă cu 200-400 joules. Fibrilația ventriculară și tahicardia ventriculară în primele ore după infarct nu au aceeași implicație prognostică nefastă ca cele apărute tardiv, în perioada de convalescență. Tahicardia ventriculară susținută impune deseori cardioversia electrică. Dacă tahicardia ventriculară este tolerată, se poate încerca inițial suprimarea ei cu lidocaină intravenos. Dacă tahicardia ventriculară nu cedează la lidocaină, aceasta se poate înlocui cu procainamidă, sau se pot administra cele două antiaritmice împreună. Administrarea intravenoasă de bretilium tosilat poate fi utilă, de asemenea, în prevenirea recurențelor tahiaritmiilor ventriculare susținute. Tratamentul aritmiilor ventriculare este descris în detaliu în Capitolul 8. Ritmul idioventricular accelerat (60-100 bătăi/minut) apare relativ frecvent la pacienții cu IMA, iar la unii poate însoți reperfuzia. În general este bine tolerat și nu necesită tratament antiaritmic specific.

Utilizarea profilactică a perfuziei cu lidocaină la pacienții cu IMA nu este recomandabilă. Complexele ventriculare premature (extrasistolele ventriculare) nu sunt un indicator adecvat al progresiei către tahicardie sau fibrilație ventriculară; de regulă, ele nu necesită tratament antiaritmic specific. Unii medici sunt de părere că extrasistolele ventriculare foarte frecvente sau tahicardia ventriculară nesusținută în primele ore ale IMA impun inițierea tratamentului cu lidocaină. Toxicitatea lidocainei este mai probabilă la pacienții cu funcție hepatică alterată și la vârstnici. Nivelurile sanguine ale lidocainei pot fi utile în monitorizarea terapiei.

La mulți pacienți cu IMA pot apare de asemenea aritmii supraventriculare. O fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid poate agrava ischemia miocardică și status-ul hemodinamic. Dacă nu există contraindicații, se pot folosi blocantele beta-adrenergice pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială. La pacienții cu tahiaritmii supraventriculare susținute (altele decât tahicardia sinusală), dacă există durere ischemică asociată sau alterare hemodinamică, este indicată cardioversia electrică promptă. Tratamentul tahiaritmiilor atriale este discutat în Capitolul 8. Blocul atrio-ventricular de gradul II tip Mobitz I (Wenckebach) este frecvent la pacienții cu infarct miocardic inferior datorită creșterii tonusului vagal și/sau ischemiei nodului AV. De obicei, este temporar și, dacă este asimptomatic, nu necesită tratament. Dacă afectează status-ul hemodinamic, atropina este de obicei eficientă. Dacă blocul Wenckebach progresează spre bloc atrio-ventricular complet, ritmul de scăpare este de regulă joncțional, cu frecvență rezonabilă (40-60/minut). Dimpotrivă, blocul AV de gradul II tip Mobitz II este o complicație rară, de regulă a unui infarct anterior întins. Riscul de evoluție spre bloc AV complet este mai mare în acest caz, iar ritmul de scăpare este mai lent, mai periculos, provenind dintr-un focar ventricular. La pacienții cu bloc AV de gradul II tip Mobitz II, este indicat un pacemaker temporar.

Pacemaker-ul temporar este de obicei recomandat și pacienților cu IMA și bloc AV de gradul III (complet), mai ales dacă infarctul este anterior și sediul blocului este în sistemul ventricular His-Purkinje. Blocul AV complet trebuie diferențiat de alte tipuri de disociație AV, cum este cea întâlnită în infarctul inferior datorită bradicardiei sinusale cu scăpare joncțională independentă sau ritm accelerat. Alte condiții care necesită pacemaker temporar sunt blocurile bifasciculare recent instalate (blocul de ramură dreaptă cu hemibloc stâng anterior sau posterior, sau blocul de ramură alternant stâng și drept), datorită riscului de evoluție spre un bloc AV de grad înalt. Unii medici folosesc pacemaker-ul extern permanent la unii pacienți asimptomatici cu bloc bifascicular recent instalat. Pentru unii pacienți cu IMA (cei cu bloc AV complet sau bloc AV tip Mobitz II), poate fi indicată inserția unui pacemaker permanent.

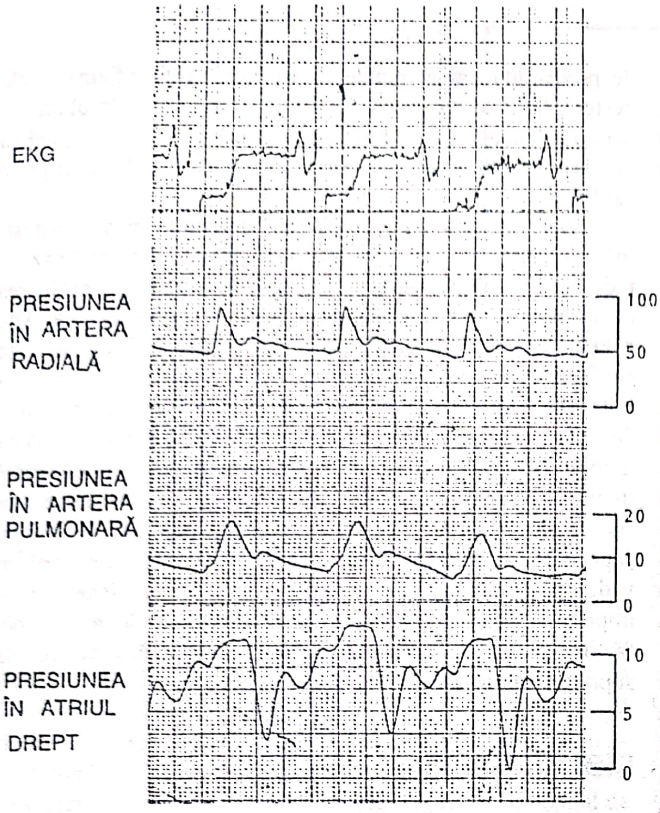


Figura 7-10

Înregistrările EKG şi prin cateterizare arterială şi Swan-Ganz la un pacient cu infarct de ventricul drept. Există hipotensiune, iar debitul cardiac estimat prin termodiluţie (nu apare în figură) este redus. Presiunile în artera pulmonară sunt normale. Există creşterea presiunii intratriale drepte cu undă y descendentă proeminentă.

Oricum, este de reţinut că riscul de mortalitate la aceşti pacienţi este în primul rând legat de extinderea leziunii miocardice şi nu de tulburarea de conducere. Tulburările de conducere şi utilizarea pacemaker-elor sunt descrise în Capitolul 8. IMA se poate complica cu mai multe tipuri de tulburări hemodinamice. Hipotensiunea precoce însoţită de bradicardie la pacienţii cu infarct inferior a fost descrisă mai sus. La alţi pacienţi, hipovolemia poate determina semne izolate de hipoperfuzie periferică (scăderea presiunii arteriale, tegumente reci, scăderea diurezei). Hipovolemia poate fi relativă, prin scăderea complianţei ventriculare, sau absolută, prin diaforeză, vărsături sau diuretice. Administrarea precaută de fluide poate fi eficientă. Apariţia insuficienţei cardiace congestive este un semn de prognostic infaust. Congestia pulmonară izolată se tratează cu diuretice (furosemid) şi vasodilatatoare (nitroglicerină). Rolul inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei este discutat în altă parte. Pentru pacienţii care prezintă atât congestie pulmonară cât şi hipoperfuzie periferică, tratamentul include adeseori un agent inotrop pozitiv (dobutamină sau dopamină) şi un vasodilatator (nitroglicerină)(vezi Capitolul 4). Dacă acest tratament nu este eficient sau nu este tolerat, stabilizarea se poate obţine prin contrapulsaţie intraaortică. Şocul cardiogen, în absenţa unei complicaţii mecanice, indică de obicei că 40% sau mai mult din miocard au fost lezate; riscul de mortalitate este mare. La unii pacienţi cu IMA şi şoc cardiogen, PTCA de urgenţă poate îmbunătăţi prgnosticul.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă sau şoc, monitorizarea hemodinamică cu un cateter Swan-Ganz inserat în inima dreaptă contribuie la evaluarea status-ului volemic al pacientului şi a răspunsului la tratament. Pot fi calculate presiunea de umplere a ventriculului stâng (presiunea capilară pulmonară de închidere), debitul cardiac (prin termodiluţie) şi rezistenţa vasculară sistemică. Presiunea capilară pulmonară de închidere este în mod normal de 10-12 mm Hg, dar presiunea optimă de închidere la pacienţii cu IMA şi ventricul stâng non-compliant este de obicei între 16-18 mm Hg. Dacă presiunea creşte în jur de 20 mm Hg, poate apare congestie pulmonară. Monitorizarea Swan-Ganz poate fi utilă şi la pacienţii cu suspiciune de ruptură a septului interventricular (vezi mai jos).

Infarctul miocardic acut inferior se poate însoţi de infarct al ventriculului drept. Semnele EKG includ supradenivelarea segmentului ST în derivaţiile precordiale drepte şi mai ales V4R. Semnele sclinice caracteristice sunt distensia jugulară (uneori cu un aspect care poate simula pericardita constrictivă (Figura 7-10) cu o undă descendentă y proeminentă), hipotensiune şi câmpuri pulmonare libere, atâta timp cât nu există insuficienţă ventriculară stângă asociată. Administrarea de lichide în ciuda distensiei jugulare este de obicei necesară pentru umplerea adecvată a ventriculului stâng şi pentru aducerea presiunii arteriale la valori acceptabile. Cu aceste măsuri, în timp, funcţia ventriculului stâng se ameliorează la mulţi pacienţi.

Complicaţiile mecanice ale IMA sunt reprezentate de ruptura de perete liber ventricular stâng, ruptura septului interventricular şi ruptura de muşchi papilar. Ruptura de perete liber apare de obicei la 3-5 zile după IMA, produce colaps hemodinamic brutal (uneori cu disociaţie electromecanică) şi este de regulă fatală. Puţini pacienţi au supravieţuit după pericardiocenteză şi refacere chirurgicală de urgenţă a peretelui. O altă formă rară de evoluţie este aceea mai puţin acută în care revărsarea sângelui în spaţiul pericardic este limitată, ducând la apariţia unui pseudoanevrism. Diagnosticul se pune de obicei prin evidenţierea la ecocardiografie a unei comunicări înguste între pseudoanevrism şi cavitatea ventriculară. Spre deosebire de anevrismul ventricular adevărat, pseudoanevrismul se poate rupe. Trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical imediat. Ruptura septului interventricular este o complicaţie rară, care apare în infarctele anterioare sau inferioare. Aceasta apare în mod caracteristic tot în primele 3-5 zile după IMA. De obicei, produce insuficienţă cardiacă severă şi un suflu holosistolic nou apărut, adeseori asociat cu freamăt. Uneori, suflul este dificil de diferenţiat de cel din insuficienţa mitrală. Diagnosticul se poate confirma de obicei prin ecocardiografie Doppler flux color. Ruptura septului duce la şunt stânga-dreapta (oxygen "step-up"), care poate fi detectat folosind probe de sânge prelevate de la nivelul capetelor atrial drept şi pulmonar al cateterului Swan-Ganz. Pentru stabilizarea pacientului, se pot încerca tratamentul medical intensiv şi inserţia unui dispozitiv intraaortic de contrapulsaţie, însă corectarea chirurgicală de urgenţă este de obicei indispensabilă. Ruptura unui muşchi papilar determină insuficienţă cardiacă severă cu apariţie bruscă. Apare de asemenea un suflu holosistolic apical, dar acesta are o intensitate în general mică, din cauza reducerii debitului

cardiac. Ecocardiografia Doppler flux color poate confirma diagnosticul clinic. Pe înregistrările presiunii de închidere a capilarelor pulmonare se pot evidenția unde V mari. Pe lângă tratamentul medical intens, care trebuie să includă vasodilatatoare în cazul în care presiunea arterială este adecvată, se poate folosi balonașul intraaortic de contrapulsație până la realizarea intervenției chirurgicale. Spre deosebire de ruperea mușchiului papilar, disfuncția mușchiului papilar determinată de ischemie apare relativ frecvent în IMA. Insuficiența mitrală consecutivă și efectele acesteia asupra funcției cardiace pot fi de la ușoare la severe.

Anevrismul ventricular stâng se caracterizează prin existența pungii anevrismale, reprezentată de bombarea unui segment subțire de miocard ventricular necontractil. Este mai frecvent în infarctele miocardice antero-apicale și poate fi evidențiat ecocardiografic. Formarea anevrismului este în parte consecința remodelării ventriculare, așa cum s-a descris anterior. Limitarea extinderii infarctului prin reperfuzia precoce și utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu risc de apariție a anevrismului pare să reducă frecvența acestei complicații. Complicațiile anevrismului de ventricul stâng sunt insuficiența cardiacă congestivă și aritmiile ventriculare. La anumiți pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă refractară sau aritmii ventriculare, anevrismectomia este indicată ca parte a tratamentului chirurgical.

În anevrismele ventriculare stângi, pot apare trombi murali, ca și în infarctele antero-apicale întinse cu undă Q, chiar în absența unui anevrism. Acești pacienți au un risc crescut de evenimente embolice sistemice. Din acest motiv, se recomandă în general ca pacienții cu infarct miocardic anterior întins să primească tratament anticoagulant cu heparină pe timpul spitalizării. În continuare, la pacienții cu evidență ecocardiografică de trombi murali, se recomandă anticoagularea pe termen lung cu cumarinice. De asemenea, anticoagularea pe termen lung se practică și la pacienții cu ventricul stâng foarte dilatat și hipokinetic.

IMA se poate asocia sau poate fi urmat de o pericardită, semnalată de frecătura pericardică. Aceasta apare mai frecvent în infarctele întinse cu undă Q. Durerea asociată se poate confunda cu angina instabilă post-infarct. Semnele EKG clasice de pericardită pot să nu fie evidente. Frecătura poate fi tranzitorie sau variabilă în intensitate. Semnele și simptomele de pericardită pot răspunde la aspirină. Antuiinflamatoarele nesteroidiene și corticosteroizii nu se utilizează de obicei în perioada acută a infarctului, deoarece pot împiedica vindecarea infarctului și probabil cresc riscul de ruptură cardiacă.

Apariția ischemiei recurente (angina instabilă post-infarct) semnalează un pacient cu risc crescut. În acest caz, se recomandă angiografie coronariană, pentru evaluarea posibilităților de PTCA sau revascularizație chirurgicală. Alte elemente clinice indicând risc crescut, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, reducerea funcției ventriculare stângi și aritmiile ventriculare complexe după perioada precoce au fost descrise mai sus. Pentru pacienții fără complicații, evaluarea gradului de risc include de obicei proba de efort efectuată înaintea externării. De obicei, pacienții cu simptome sau semne de ischemie la efort mic sau moderat și cei cu capacitate funcțională redusă necesită evaluare completă în vederea efectuării cineangiografiei coronariene. Este important de subliniat din nou necesitatea de a controla factorii de risc, cum ar fi nivelul lipidelor serice, la supraviețuitorii IMA.

BIBLIOGRAFIE

ACC/AHA Task Force: Guidelines and indications for coronary bypass surgery. J Am Coll Cardiol 1991ş 17:543-589.

ACC/AHA Task Force: Guidelines for the early management of patiens with acute myocradial infarction. J Am Coll Cardiol 1990; 16:249-292.

AHCPR Clinical Practice Guidelines: Unstabla angina: diagnosis and treatment, 1994.

Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ: Lipid lowering and plaque disruption. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993; 87:1781-1791.

Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute mycordial infarction. Lancet 1994; 343:31-321.

GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329:673-682.

Pryor DB, Bruce RA, Chaitman BR, et al.: Determination of prognosis in patiens with ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1989; 14:1016-1042.

8 Aritmiile

MECANISMELE ARITMOGENEZEI

Dacă se introduce un microelectrod într-o celulă miocardică, prin măsurarea diferenței de potențial dintre interiorul și exteriorul celulei se poate înregistra o diferență de potențial (interiorul fiind negativ) (Figura 8-1). Potențialul de repaus al membranei unei celule Purkinje normale este de aproximativ -90 milivolți (mV). Atunci când potențialul de membrană este depolarizat până la un anumit nivel prag, apare un potențial de acțiune, format din cinci faze: faza de depolarizare rapidă (faza 0); faza de repolarizare rapidă percoce, de întoarcere către 0 (faza 1); faza de platou (faza 2); faza de repolarizare finală rapidă (faza 3); și faza de potențial membranar de repaus și depolarizare diastolică (faza 4). Potențialul de repaus normal este menținut prin excluderea activă (adică energodependentă) a sodiului și introducerea potasiului în interiorul celulei. Faza 0 sau depolarizarea rapidă este datorată în special canalelor sarcolemale care permit pătrunderea sodiului în mușchiul atrial și ventricular și în celulele sistemului His-Purkinje. Calciul este important în menținerea platoului potențialului de acțiune al celulelor care prezintă canale "rapide" pentru sodiu și în generarea depolarizării rapide a celulelor care prezintă canale "lente" pentru calciu, cum ar fi cele de la nivelul nodului sino-atrial sau ale nodului atrioventricular (AV). Faza 3 este mediată în primul rând de curentul de ieșire al potasiului, grație cărora membrana revine la potențialul de repaus negativ din timpul diastolei electrice.

Automatismul este o proprietate a anumitor țesuturi cardiace care le permite să sufere o depolarizare lentă spontană; aceasta evoluează până ce se atinge un potențial-prag, când celula inițiază un potențial de acțiune care are capacitatea de a se propaga de la o celulă la alta. Automatismul normal este prezent la nivelul țesutului nodului sinusal, al anumitor țesuturi atriale și joncționale, al ramurilor fasciculului His și al fibrelor Purkinje. Nodul sinoatrial are o capacitate de depolarizare mai rapidă comparativ cu celelale celule și, de aceea, este *pacemaker*-ul normal al inimii. *Conductibilitatea* este definită prin propagarea impulsului cardiac și este influențată în special de amplitudinea și viteza depolarizare a fazei 0 a potențialului de acțiune. *Refractibilitatea* este proprietatea țesutului cardiac prin care un stimul care apare imediat după un potențial de acțiune anterior nu reușește să declanșeze un alt potențial de acțiune normal; la nivelul celor mai multe țesuturi cardiace, este strâns legată de durata fazei 3 a potențialului de acțiune cardiac.

Deși sistemul nervos autonom poate influența într-o anumită măsură și țesuturile atrial și ventricular, cele mai evidente efecte autonome se pot observa la nivelul nodurilor sinusal și atrioventricular. Stimularea simpatică crește rata automatismului și crește viteza de conducere, în timp ce activarea parasimpatică (vagală) induce efecte inverse. Baroreceptorii de la nivelul sinusului carotidian, localizați la bifurcația dintre arterele carotide internă și externă, activează nervul vag atunci când crește presiunea arterială și, în consecință, scade alura ventriculară și viteza conducerii impulsului prin nodul atrioventricular.

Mecanismele de apariție a aritmiilor cardiace pot fi clasificate în anomalii ale formării impulsului, anomalii ale conducerii impulsului și combinații ale acestora (Tabelul 8-1). În cazul celor mai multe aritmii, nu se poate stabili cu certitudine mecanismul de apariție, deși cele mai multe aritmii pot fi explicate cu precădere printr-un unic mecanism electrofiziologic. Anomaliile formării impulsului sunt definite ca viteze inadecvate ale ratei de depolarizare la nivelul *pacemaker*-ului normal (nodul sinoatrial) sau depolarizări anormale la nivelul unui *pacemaker* ectopic care uzurpă controlul ritmului atrial sau ventricular. O rată normală de depolarizare a unui *pacemaker* subsidiar care preia controlul asupra ritmului cardiac de la nodul sinusal al cărui ritm este prea lent este denumită o bătaie sau un ritm de scăpare, în timp ce o depolarizare exagerat de rapidă a unui *pacemaker* ectopic (automatism exagerat) care uzurpă controlul ritmului cardiac de la mecanismul sinusal normal este denumit un complex prematur sau, atunci când apare în serie, o tahicardie ectopică.

Parasistolia poate apare prin automatism anormal și semnifică existența unui *pacemaker* ectopic atrial sau ventricular care se descarcă regulat și pare a fi protejat de ritmul cardiac dominant printr-un bloc de intrare într-o zonă de automatism anormal. De aceea, *pacemaker*-ul poate depolariza intermitent miocardul ori de câte ori acesta este excitabil, dar nu este descărcat de ritmul dominant. În plus, focarul anormal poate prezenta diverse grade de bloc de ieșire, de aceea, câteodată, acesta poate să nu depolarizeze miocardul într-un moment în care depolarizarea ar fi previzibilă.

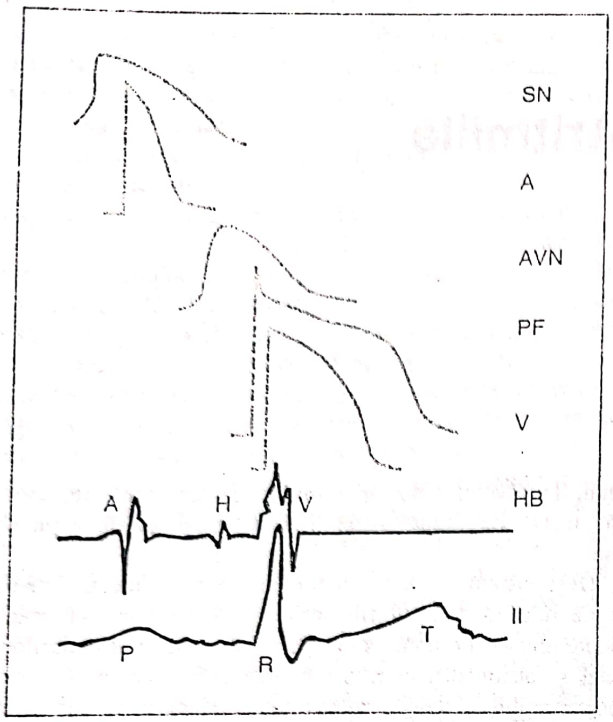


Figura 8-1

Potențialele de acțiune înregistrate la nivelul diferitelor țesuturi cardiace comparate cu o înregistrare a fasciculului His şi o electrocardiogramă scalară (EKG) în scopul ilustrării cronologiei unui unic ciclu cardiac. A = potențialul de acțiune atrial; AVN = potențialul de acțiune al nodului atrioventricular; HB = înregistrarea fascisulului His (electrograma hisiană); II = derivația a II-a; PF = potențialul de acțiune al fibrelor Purkinje; SN = potențialul de acțiune al nodului sinoatrial. Intervalul AH măsurat la nivelul prin electrograma hisiană corespunde aproximativ timpului de conducere la nivelul nodului atrioventricular, în timp ce intervalul HV corespunde aproximativ timpului de conducere la nivelul sistemului His-Purkinje.

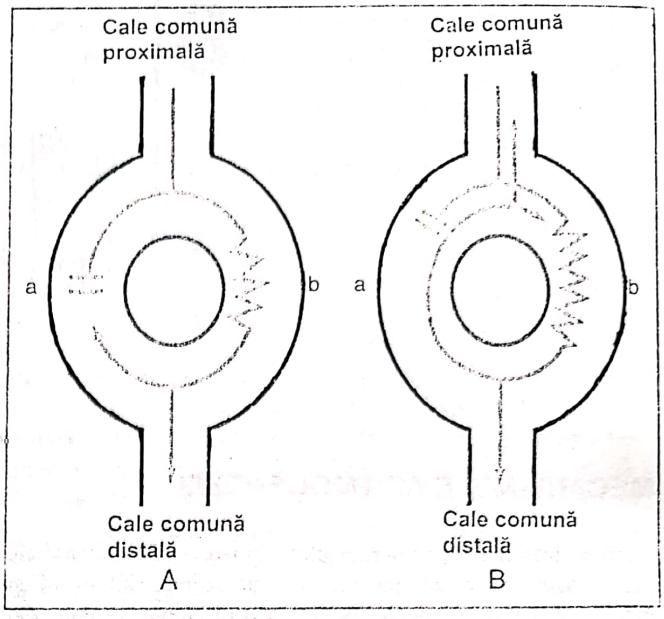


Figura 8-2

Mecanismul reintrării. Reintrarea necesită prezența a două căi separate unite proximal şi distal. *A.* Impulsul prematur este blocat anterograd pe una dintre cele două căi de conducere *(bară dublă)* dar este condus pe calea b, deşi cu o viteză mică *(săgeată în zig-zag); B.* Un impuls şi mai precoce este blocat mai devreme pe calea a şi călătoreşte mai lent pe calea b. Acest impuls găseşte calea a ieşită din perioada refractară de după activarea anterioară şi revine retrograd până la calea comună proximală. În cazul în care poate să fie din nou transmis anterograd pe calea b, impulsul va activa prematur calea comună distală. Dacă acest ciclu continuă, se instalează o mişcare circulară sau o tahicardie prin reintrare.

TABELUL 8- 1 Geneza aritmiilor

Anomalii ale formării impulsului	Anomalii ale conducerii impulsului
Tahicardia atrială cu sau fără bloc	Blocul cardiac
Ritmul joncțional accelerat	Reintrarea:
Tahicardia joncțională AV neparoxistică	- Tahicardia nodală AV prin reintrare
Ritmul idioventricular accelerat	- Tahicardia reciprocă prin căi accesorii de conducere (Wolff-Parkinson-sindromulParasistolia White)
	- Flutter-ul atrial
	- Fibrilația atrială
	- Tahicardia ventriculară
	- Flutter-ul ventricular
	- Fibrilația ventriculară
Oricare din cele de mai sus sau amândouă	
Extrasistolele atriale, joncționale sau ventriculare	
Flutter-ul şi fibrilația	
Tahicardia ventriculară	

AV= Atrioventricular

Caracteristicile fundamentale ale parasistoliei ventriculare sunt (1) complexele ventriculare premature (CVP) parasistolice; intervalul dintre acestea este un multiplu al unui numitor comun; (2) intervale de cuplaj variabile între CVP şi complexele anterioare normal conduse; intervalele de cuplaj ale CVP nonparasistolice sunt fixe; şi (3) existența bătăilor de fuziune rezultate din activarea simultană a inimii de către ritmul dominant şi cel parasistolic.

Anomaliile conducerii impulsului sunt reprezentate de întârzierea conducerii şi de blocuri, care pot determina bradiaritmii şi pot sta la baza reintrărilor, mecanismul cel mai frecvent de apariție al aritmiilor. Reintrarea poate apare la orice nivel al sistemului excitoconductor cardiac, inclusiv la nivelul nodului sinusal, al atriilor, nodului AV, sistemului His-Purkinje sau al miocardului ventricular. Țesutul cardiac normal prezintă o relativă omogenitate a conducerii şi refractibilității, ceea ce permite unui impuls pornit de la nivelul nodului sinusal să traverseze atriile, nodul AV, sistemul His-Purkinje şi să se termine prin depolarizarea organizată a mușchiului ventricular. În momentul în care toate țesuturile sunt depolarizate, impulsul se stinge întrucât nu mai există alt țesut care să poată fi activat. Cu toate acestea, un ritm de reintrare sau reciproc poate apare la nivelul diverselor

ţesuturi în cazul în care se întrunesc anumite condiţii; acesta dă naştere unei continue reactivări a ţesuturilor şi generează o tahicardie. Pentru ca o reintrare să apară (Figura 8-2) trebuie să existe două căi de conducere distincte, permiţând impulsului să călătorească într-o direcţie în timp ce este blocat pe calea alternă. În felul acesta, calea de conducere cu refractibilitate mai lungă poate bloca un impuls prematur care călătoreşte anterograd. Prima cale, care prezintă o mai scurtă refractibilitate dar şi o conducere mai lentă, conduce impulsul către calea finală comună situată distal, cu o întârziere care permite impulsului să revină retrograd pe a doua cale şi să întâlnească ţesutul proximal reexcitabil. Dacă această mişcare circulară continuă, apare tahicardia.

ABORDAREA PACIENTULUI CU ARITMII SUSPECTATE SAU CONFIRMATE

Anamneza pacientului cu anomalii suspectate sau confirmate ale ritmului cardiac trebuie să fie orientată către detectarea prezenţei bolilor cardiace sau non-cardiace care pot fi legate cauzal de apariţia aritmiilor. Simptomele care aduc pacientul cu tulburări de ritm la medic sunt palpitaţiile, sincopa, presincopa şi insuficienţa cardiacă congestivă. Capacitatea pacientului de a aprecia ritmul cardiac ca neregulat, lent sau rapid este foarte variabilă; unii pacienţi sunt complet neinformaţi asupra unor aritmii totuşi severe, în timp ce alţii resimt orice extrasistolă. În plus, unii pacienţi pot acuza palpitaţii chiar atunci când nu prezintă nici o tulburare de ritm detectabilă sau prezintă doar tahicardie sinusală. Ameţeala este un simptom frecvent la pacienţii cu tahi- sau bradiaritmie, dar se poate datora şi unor cauze non-aritmice. Sincopa semnifică o pierdere completă dar tranzitorie a conştienţei şi se poate de asemenea datora mai multor cauze (Tabelul 8-8). Exacerbările unei insuficienţe cardiace congestive se pot asocia cu aritmii. În cazul în care pacientul acuză palpitaţii, medicul trebuie să determine în ce măsură pacientul resimte bătăi ale inimii lente sau rapide, regulate sau neregulate, frecvenţa bătăilor şi în ce măsură debutul şi finalul palpitaţilor sunt bruşte sau progresive.

Examenul fizic este util în depistarea semnelor unei cardiopatii subiacente. În plus, se pot observa anomalii ale pulsului, ca şi diverse semne ale disociaţiei AV (de exemplu, apariţia intermitentă a undelor a cu caracter de tun la nivelul pulsului jugular sau variabilitatea intensităţii Z1 în timpul unei tahiaritmii regulate).

Electrocardiograma (EKG) de repaus poate identifica o aritmie specifică responsabilă de apariţia simptomelor sau poate să prezinte semne sugestive pentru apariţia tahiaritmiilor; de exemplu, la un pacient care prezintă sincopă sau stop cardiac se pot identifica episoade scurte de tahicardie ventriculară nesusţinută. În plus, EKG poate arăta semne indirecte care sugerează cauza aritmiilor; de exemplu, prezenţa unei unde delta sugerează medicului că poate apare o tahicardie prin sindromul Wolf-Parkinson-White. De asemenea, EKG poate oferi informaţii privitoare la cauza aritmiei, cum ar fi cardiopatia coronariană, demonstrată prin semne EKG de infarct miocardic.

EKG ambulatorie pe 24 ore (monitorizarea Holter) şi înregistratoarele declanşate de pacient (oferite pacientului pentru mai multe săptămâni) sunt foarte importante în evaluarea pacienţilor suspectaţi de aritmie. Acestea permit cuantificarea frecvenţei şi complexităţii aritmiei, corelarea cu simptomele pacientului, diagnosticarea unor aritmii necunoscute şi evaluarea efectelor terapiei antiaritmice. De asemenea, aceste aparate permit înregistrarea aritmiilor în timp ce pacientul este angajat în activităţile zilnice; pot demonstra modificările undelor QRS, ST şi T; şi pot fi utile în demonstrarea funcţiei sau disfuncţiei *pacemaker*-ului. Anumite aritmii apar frecvent în timpul monitorizării EKG de durată chiar şi la pacienţii sănătoşi şi pot să nu aibă nici o semnificaţie clinică. La mulţi pacienţi, simptomele sunt foarte rare şi dificil depistabile chiar prin monitorizări de lungă durată. La unii pacienţi, pentru precipitarea aritmiilor se pot aplica teste de efort.

Procedurile electrofiziologice de durată sunt utile şi implică introducerea intracardiacă a unor catetere prevăzute cu electrozi în scopul înregistrării activităţii electrice a atriilor, ventriculilor şi a fasciculului His, ca şi pentru stimularea electrică a atriilor sau ventriculilor. Tahicardiile supraventriculare sau ventriculare pot fi induse prin stimulare electrică programată. Acest test poate fi aplicat în scop diagnostic pentru a determina în ce măsură există o anumită tulburare de ritm sau pentru a determina mecanismul unei aritmii cunoscute. De asemenea, acest test poate fi aplicat în scop terapeutic, pentru a întrerupe o tahicardie sau pentru a determina eficienţa unui medicament sau a altei măsuri terapeutice sau pentru a elibera prin cateter energie electrică în scopul suprimării unei căi sau a unui focar responsabil de o aritmie recurentă. Testarea electrofiziologică este importantă la pacienţii cu tahiaritmii rezistente care sunt supuşi unei rezecţii sau ablaţii chirurgicale a unui focar sau a unei căi de conducere responsabile de o tahicardie. Pacienţii consideraţi candidaţi pentru implantarea unui *pacemaker* antitahicardic sau a unui cardiovertor-defibrilator implantabil necesită studii electrofiziologice pentru confirmarea mecanismului şi a originii aritmiei şi a eficienţei şi tolerabilităţii acestei metode terapeutice. Studiile electrofiziologice mai sunt utile pentru identificarea pacienţilor cu disfuncţie a nodului sinusal sau bloc AV.

Electrocardiografia esofagiană este uneori o tehnică neinvazivă utilă pentru diagnosticul aritmiilor. Electrodul este introdus circa 40 cm de la piramida nazală prin esofag şi permite înregistrarea unei electrograme atriale; adeseori, poate fi folosit şi pentru electrostimularea atriului.

Manevrele vegetative şi farmacologice sunt câteodată utile în diagnosticul aritmiilor. Cele mai folosite manevre pentru încetinirea conducerii AV sunt manevrele vagale (de exemplu, masajul sinusului carotidian), adenozina sau administrarea de verapamil. Masajul sinusului carotidian se realizează cu pacientul în poziţie supină, cu gâtul în hiperextensie şi extremitatea cefalică rotată de partea opusă celei testate. Se aplică o presiune uşoară la nivelul unghiului mandibular. Dacă nu apare nici o modificare, presiunea se aplică mai ferm, asociată cu o uşoară mişcare rotatorie un interval de 5 secunde pe o parte şi apoi pe cealaltă; niciodată nu se vor stimula simultan cele două sinusuri carotidiene. Înaintea masajului sinusului carotidian, se recomandă auscultaţia arterelor carotide; masajul nu trebuie efectuat la pacienţii care prezintă sufluri la acest nivel.

Testul mesei rotatorii ("head-up tilt table testing") este util în evaluarea pacienților cu suspiciune de sincopă neurogenă. Se apreciază că această entitate este datorată unei activări vagale exagerate și unei reacții simpatice inadecvate ca răspuns la un stimul simpatic; aceasta va determina vasodilatație, hipotensiune și bradicardie relativă. O rotație pasivă la 60-80 grade cu extremitatea cefalică superior timp de 15-60 minute poate precipita aceste simptome și semne la pacienți predispu și mai ales dacă acestea sunt amplificate de administrarea intravenoasă de isoproterenol în timpul testului.

TRATAMENTUL ARITMIILOR CARDIACE

Înaintea inițierii terapiei antiaritmice, trebuie determinat în ce măsură aritmia trebuie tratată. Orice aritmie care determină hipotensiune simptomatică sau moarte subită trebuie eliminată. Cu toate acestea, ceea ce dictează necesitatea tratamentului de lungă durată este situația în care apare aritmia. De exemplu, un episod de fibrilație ventriculară la debutul unui infarct acut de miocard nu impune tratament cronic din cauza unei mici probabilități de recurență. În schimb, fibrilația ventriculară la un pacient fără infarct de miocard acut prezintă un mare risc de recidivă. Unii pacienți pot prezenta aritmii care, deși nu prezintă un pericol vital direct, produc simptome invalidante, cum ar fi amețelile sau palpitațiile și necesită tratament. Aritmii bine tolerate la pacienți cu cord fără anomalii structurale (de exemplu, episoade de tahicardie paroxistică supraventriculară) nu sunt suportate de pacienți cu diverse cardiopatii (de exemplu cardiopatie coronariană sau stenoză mitrală) și pot impune tratament. Decizia de a trata un pacient asimptomatic cu tahiaritmie este mai dificilă. Anumite aritmii, cum ar fi episoadele scurte de tahicardie ventriculară nesusținută asimptomatică, sunt prin ele însele nepericuloase, dar pot premerge tahiaritmii ventriculare susținute mult mai periculoase. Decizia de a introduce tratamentul este complicată de efectele adverse, uneori severe, ale medicamentelor antiaritmice, cum ar fi exacerbarea aritmiilor ventriculare în 5-15% din cazuri. Deși pacienții cu extrasistole ventriculare și ectopii ventriculare nesusținute complexe apărute după infarct miocardic prezintă un risc crescut de moarte subită, nu s-a putut demonstra că medicația antiaritmică ameliorează supraviețuirea(cu excepția beta blocantelor); dimpotrivă, unele medicamente pot chiar să înrăutățească prognosticul.

Înaintea introducerii tratamentului antiaritmic cronic, trebuie evaluați factorii care concură la apariția aritmiilor. Aceștia sunt reprezentați de supradozajul digitalic, hipokaliemie, hipomagneziemie, hipoxie, tirotoxicoză și alte anomalii metabolice severe. Trebuie tratate insuficiența cardiacă congestivă, anemia și infecțiile. Alți factori care exacerbează aritmiile sunt fumatul, aportul excesiv de alcool, băuturile sau alimentele care conțin cofeină sau teofilină, oboseala, stresul psihic, ca și unele medicamente care se eliberează fără recomandare medicală (de exemplu, decongestionantele nazale).

Tratamentul medicamentos

Concentrațiile serice "terapeutice" ale medicamentelor antiaritmice sunt acelea care de obicei produc efecte terapeutice fără să inducă efecte adverse la cei mai mulți pacienți. Dozele și, uneori, concentrațiile sanguine trebuie ajustate la toți pacienții; concentrația serică măsurată are importanță secundară dacă răspunsul la medicament este adecvat și efectele adverse sunt absente. Raportul dintre dozele terapeutice și cele toxice este, în cazul celor mai multe dintre medicamentele antiaritmice, relativ mic, de aceea cunoașterea farmacocineticii medicamentelor este importantă pentru evitarea picurilor toxice sau a dozelor subterapeutice. După o doză inițială de medicament, cele mai multe antiaritmice pot fi administrate la intervale egale cu semiviața eliminării. Fără o doză de încărcare, un interval constant al dozelor permite atingerea unei stări de echilibru care este funcție de semiviața eliminării medicamentului. 94% din nivelul de echilibru este atins după patru T1/2 și 99% după șapte T1/2. Aceleași principii se aplică și în cazul scăderii nivelurilor medicamentoase în momentul întreruperii medicației antiaritmice. De aceea, un medicament a cărui semiviață este mai lungă impune un timp mai îndelungat pentru atingerea stării de echilibru ca și pentru eliminare, comparativ cu un medicament a cărui semiviață este mai scurtă. Medicamentele cu semiviață scurtă sunt neconvenabile pentru administrare orală, din cauza necesității de administrare mai frecventă. Unele medicamente cu semiviață relativ scurtă pot fi administrate sub forme cu acțiune lungă, care administrează în mod gradat substanța activă și induc concentrații plasmatice adecvate o perioadă mai lungă fără niveluri de vârf înalte imediat după administrare. Adeseori, farmacocinetica distribuției și eliminării sunt importante: de exemplu, concentrațiile plasmatice ale xilinei pot fi înalte imediat după administrarea unui bolus intravenos, dar scad rapid după ce medicamentul este distribuit în întregul corp. Odată ce faza inițială de redistribuție este completă, concentrațiile sanguine scad mult mai lent în timpul fazei de eliminare, în timpul căreia xilina este metabolizată la nivel hepatic. De aceea, pentru a evita concentrații serice foarte înalte în primele 10 minute și concentrații ulterioare subterapeutice după faza de redistribuție, tratamentul cu xilină trebuie început prin două sau mai multe bolusuri, la intervale de 5-10 minute și nu printr-un bolus unic mai mare. Organul responsabil de eliminarea unui anumit medicament, de obicei rinichiul sau ficatul, trebuie cunoscut, iar la pacienții cu disfuncția acestor organe doza trebuie ajustată. Procentul de absorbție gastrointestială a medicamentului este important pentru estimarea dozelor intravenoase, respectiv orale; de exemplu, digoxina se absoarbe pe cale orală în proporție de 80%, comparativ cu o biodisponibilitate de 100% atunci când este administrată intravenos. Unele medicamente sunt metabolizate până la compuși care au și ei o anumită activitate antiaritmică, cum ar fi *N*-acetil procainamida, care este metabolitul activ al procainamidei. Ajustările dozelor trebuie realizate și în funcție de anumite interacțiuni medicamentoase. De exemplu, chinidina crește concentrațiile serice ale digoxinei. La anumite categorii de pacienți, pot apare modificări farmacocinetice; de exemplu, la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență cardiacă congestivă, necesarul de xilină este mai scăzut. În funcție de sistemele enzimatice controlate genetic, pot apare inegalități ale absorbției sau metabolizării medicamentelor care permit anumitor pacienți să metabolizeze mai rapid anumite medicamente, cum ar fi

TABELUL 8- 2 **Vaughn Williams (Modificat). Clasificarea medicamentelor antiaritmice**

Clasa I	Reduc predominant viteza maximă a fazei de depolarizare rapidă a potenialului de acțiune (faza 0)
	IA: Chinidina
	Procainamida
	Disopiramida
	IB: Xilina
	Fenitoina
	Tocainida
	Mexiletina
	IC: Flecainida
	Propafenona
	Moricizina
Clasa a II-a	Inhibă activitatea simpatică: propranololul şi alte beta blocante
Clasa a III-a	Prelungesc durata potențialului de acțiune
	Amiodarona
	Sotalolul
	Tosilatul de bretiliu
Clasa a IV-a	Blochează curentul lent de intrare: verapamilul şi alte blocante ale canalelor de calciu

procainamida (acetilatori rapizi). Activitatea şi metabolismul unui medicament pot fi influențate şi de cantitatea de medicament legată de proteinele serice; aceasta poate afecta interpretarea concentrației serice a medicamenului, deoarece cele mai multe metode măsoară atât medicamentul liber cât şi pe cel legat de proteine.

Deşi proprietățile electrofiziologice *in vitro* ale fiecărui medicament sunt bine cunoscute şi anumite medicamente sunt cunoscute a fi mai utile în anumite tipuri de aritmii decât altele, adesori tratamentul medicamentos antiaritmic se realizează văzând şi făcând. Chiar medicamente dintr-o aceeaşi clasă (Tabelul 8-2) pot prezenta diferențe în ceea ce priveşte efectele electrofiziologice clinice şi, atunci când unul dintre ele este ineficient la un anumit pacient, poate fi eficient un alt medicament din aceeaşi clasă. Este important de subliniat că această clasificare este utilă ca instrument de comunicare între clinicieni, dar, din mai multe motive, nu poate fi aplicată în mod rigid. Nu toate medicamentele dintr-un anumit grup au acțiuni perfect identice şi unele medicamente prezintă proprietăți aparținând mai multor clase. Clasificarea se bazează pe efectele electrofiziologice *in vitro* asupra fibrelor Purkinje normale; efectele medicamentelor *in*

TABELUL 8- 3 **Medicamentele antiaritmice: doze uzuale şi caracteristici farmacocinetice***

Medicament	Dozele uzuale (mg)				Concentrația plasmatică sau serică eficientă (μg/ml)	Semiviața plasmatică după doza orală (ore)	Principala cale de eliminare
	Intravenos		Oral				
	Încărcare	Întreținere	Încărcare	Întreținere			
Xilină	1-3 mg/kg până la 50 mg/min	1-4 mg/min	-	-	1-5	1-2	Ficat
Chinidină	6-10 mg/kg până la 0.3-0.5 mg/kg/min	-	600-1000	300-600 la 6h	3-6	5-9	Ficat
Procainamidă	6-13 mg/kg până la 0.2-0.5 mg/kg/min	2-6 mg/min	500-100	2000-6000 qd (doze la 3-6 h în cazul procainamidei, la 6h în cazul formelor cu eliberare lentă)	4-10	3-5	Rinichi
Disopiramidă	-	-	300-400	100-400 la 6-8h	2-5	8-9	Rinichi
Femitoină	100 mg la 5 min până la 1000 mg	-	1000	100-400 la 12-24 h	10-20	18-36	Ficat
Propranolol	0,25-0,50 mg la 5 minpână la 0,15-0,20 mg/kg	-	-	10-200 la 6-8 h	-	3-6	Ficat
Bretiliu	5-10 mg/kg până la 2 mg/kg/min	0,5-2,0 mg/min	-	-	0,5-1,5	8-14	Rinichi
Verapamil	10 mg în 1-2 min	0,005 mg/kg/min	-	80-120 la 6-8 h	0,10-0,0,15	3-8	Ficat
Amiodaronă	150 mg în 10 min (poate fi repeta-tă); apoi, 1 mg/min 6 h, apoi 0,5 mg/min	-	800-1600 qd 1-3 săpt.	100-400 qd	1,0-2,5	30-50 zile	Ficat
Tocainidă	-	-	400-60	400-600 la 8-12 h	4-10	11	Ficat
Mexiletin	-	-	400-600	150-300 la 6-8 h	0,75-2,0	10-17	Ficat
Flecainidă	-	-	-	100-200 la 12 h	0,2-1,0	20	Ficat
Propafenonă	-	-	600-900	150-300 la 8-12 h	0,2-3,0	5-8	Ficat
Moricizină	-	-	300	200-300 la 8 h	-	-	-
Adenozină	6-12 mg (rapid)	-	-	-	-	-	-
Sotalol	-	-	-	80-160 la 12 h	-	10-15	Rinichi

* Rezultatele prezentate pot varia în funcție de doze, starea patologic şi cale de administrare (orală sau intravenoasă)

TABELUL 8- 4 Medicamentele antiaritmice: efectele asupra electrocardiogramei

Madicament	Frecvența Ritmului sinusal	PR	QRS	QT
Xilină	0	0	0	0
Chinidină	0↑	↓0↑	↑	↑
Procainamidă	0↑	0↑	↑	↑
Disopiramidă	0↑	0	↑	↑
Fenitoin	0	0	0	0↓
Propranolol	↓	0↑	0	0↓
Bretiliu	0↓	0↑	0	0↑
Verapamil	0↓	↑	0	0
Amiodaronă	↓	0↑	0	↑
Tocainidă	↓	0	0	0↓
Mexiletin	0	0	0	↓
Flecainidă	0↓	↑	↑	↑
Propafenonă	0↓	↑	↑	0↑
Moricizină	0↓	0↑	0↑	0
Adenozină	↓ apoi ↑	↑	0	0
Sotalol	↓	0↑	0	↑

vivo, pe țesuturile afectate de boală pot fi diferite, iar mecanismul de acțiune poate să nu aibă nici o legătură cu acțiunile electrofiziologice directe. Tabelele 8-4, 8-4 şi 8-5 prezintă antiaritmice actualmente folosite. Trebuie reamintit că un potențial efect advers al oricărui agent antiaritmic este exacerbarea aritmiilor.

Xilina (lidocaina)

Xilina are, *in vitro*, efecte minime asupra automatismului sau a conductibilității, cu excepția situațiilor în care preexistă anomalii marcate. Xilina îşi exercită acțiunea asupra țesuturilor dependente de canale rapide (mușchiul atrial şi ventricular şi țesutul His-Purkinje), fără să afecteze, de obicei, țesuturile dependente de canalele lente ale calciului (nodul sinusal şi cel AV). Este deosebit de eficientă în modificarea parametrilor electrofiziologici ai țesutului ischemic. Xilina determină arareori efecte hemodinamice semnificative din punct de vedere clinic. De obicei, se foloseşte exclusiv pe cale parenterală din cauza metabolizării hepatice extensive (la prima trecere). Metabolismul este scăzut la pacienții vârstnici şi la cei cu hepatopatii cronice, insuficiență cardiacă sau şoc. Dozele de întreținere trebuie reduse cu o treime până la 50% la pacienții cu debit cardiac scăzut. Perfuzia prelungită cu xilină poate să-i reducă *clearance*-ul şi, de acea, dozele trebuie reduse după circa 24 ore. În situații medicale de urgență s-a recomandat administrarea intramusculară mai ales pentru îngrijirea pacienților cu infarct miocardic acut înainte de ajungerea la spital, dar, de obicei, administrarea intravenoasă este preferabilă. Capacitatea de a atinge rapid niveluri plasmatice eficiente şi un raport convenabil între concetrațiile toxică şi cea terapeutică cu o incidență minimă a complicațiilor hemodinamice fac din xilină un medicament antiaritmic foarte util. Este eficient în tratarea a numeroase aritmii ventriculare, dar, în general, nu este eficient în aritmiile supraventriculare. Utilizarea profilactică la pacienții cu infarct miocardic acut este controversată (vezi Capitolul 7). Xilina este medicamentul parenteral de elecție la pacienții cu aritmie supraventriculară. Deşi xilina poate scădea răspunsul ventricular la unii pacienți cu sindrom Wolff-Parkinson-White şi fibrilație atrială, de obicei nu are nici un efect sau chiar accelerează răspunsul ventricular la pacienții cu răspunsuri ventriculare rapide.

Chinidina

Chinidina este utilă pentru tratamentul oral de lungă durată al

TABELUL 8- 5 Medicamentele antiaritmice: efectele adverse

Medicament	Principalele efecte adverse
Xilină	SNC: ameteli, parestezii, confuzie, delir, stupor, comă, convulsii
Chinidină	Hipotensiune GI: greață, vărsături, diareea, inapetență, dureri abdominale "Cinconism": tinitus, scăderea acuității auditive, tulburări de vedere, confuzie, psihoze Rash, febră, anemie, trombocitopenie "Sincopa chinidinică"
Procainamidă	Lupus eritematos iatrogen Greață,vărsături Hipotensiune Euforie, Psihoze
Disopiramidă	Anticolinergice: retenție de urină,constipație, încețoşare a vederii, glaucom cu unghi închis Insuficiență cardiacă congestivă
Fenitoină	SNC: nistagmus, ataxie, letargie, stupor Greață, anorexie Rash, hipertrofie gingivală, anemie megaloblastică, limfadenopatie, neuropatie periferică, hiperglicemie, hipocalcemie
Propranolol	Bronhoconstricție, precipitarea insuficienței cardiace congestive, bradicardie, ischemii în momentul întreruperii, astenie, depresie, impotență
Bretiliu	Hipotensiune ortostatică Hipertensiune tranzitorie, tahicardie, agravare a aritmiilor (prin eliberare inițială de catecolamine)
Verapamil	Insuficiență ventriculară stângă, bradicardie, bloc AV
Tocainidă	SNC: ameteli, tremurături, parestezii, ataxie, confuzie GI: greață, vărsături
Amiodaronă	Agranulocitoză, fibroză pulmonară, creşterea enzimelor hepatice, microdepozite corneene, depigmentarea tegumentelor, hiper- sau hipotiroidism, greață, constipație, anorexie, bradicardie, precipitarea insuficienței cardiace congestive; creşterea nivelurilor plasmatice ale digoxinei, chinidinei, procainamidei; potențează efectele warfarinei (efecte adverse minimizate prin doze de menținere de sub 300 mg/zi); hipotensiune la administrarea intravenoasă
Mexiletin	SNC: ameteli, tremurături, parestezii, ataxie, confuzie GI: greață, vărsături
Flecainidă	Insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție de nod sinusal, ameteli, încețoşare a vederii, tahicardie ventriculară
Propafenonă	Ameteli, încețoşare a vederii, anomalii ale gustului
Moricizină	Greață, ameteli, cefalee
Adenozină	Erupții fugace, disconfort toracic, dispnee
Sotalol	Identice cu cele determinate de propranolol, sindrom de QT lung

AV = atrioventricular; SNC = sistem nervos central; GI = gastrointestinal: IV =intravenos

aritmiilor atriale şi ventriculare. Chinidina are efecte minime asupra automatismului normal, dar deprimă automatismul la nivelul celulelor anormale. Prelungeşte timpul de conducere şi refractibilitatea la nivelul a multe ţesuturi cardiace şi creşte pragul de excitabilitate la nivelul ţesutului atrial şi ventricular Deşi efectul direct al chinidinei este acela de a prelungi timpul de conducere la nivelul nodului AV, acţiunile sale vagolitice pot scurta timpul de conducere, rezultatul final fiind o combinaţie a celor două efecte antagonice. Chinidina are efecte blocante alfaadrenergice care pot determina hipotensiune semnificativă, mai ales dacă sunt administrate concomitent medicamente vasodilatatoare. Chinidina poate fi administrată intravenos lent; pe cale intramusculară, chinidina este incomplet absorbită şi poate determina necroze tisulare.

Chinidina prelungeşte perioada refractară efectivă a muşchiului atrial şi ventricular şi a căilor accesorii. Poate fi eficientă în tratamentul pacienţilor cu reintrare la nivelul nodului AV şi tahicardii în cadrul sindromului Wolff-Parkinson-White. Chinidina poate preveni tahicardiile supraventriculare nu numai prin efectele sale asupra refractibilităţii tisulare, ci şi prin prevenirea extrasistolelor atriale sau ventriculare care pot declanşa aritmia. Chinidina poate stopa flutter-ul atrial sau fibrilaţia la 10-20% dintre pacienţi, mai ales dacă debutul aritmiei este recent şi atriile au dimensiuni normale. Întrucât chinidina încetineşte frecvenţa flutter-ului atrial şi exercită, de asemenea, efecte vagolitice asupra conducerii la nivelul nodului AV, poate creşte răspunsul ventricular la pacienţii cu flutter atrial. De aceea, pacientul trebuie concomitent tratat cu digitalice, un beta-blocant, verapamil sau diltiazem pentru a controla frecvenţa ventriculară înainte de a administra chinidină. Înainte de a aplica cardioversia electrică, se poate încerca o cardioversie chimică cu chinidină a fibrilaţiei sau a flutter-ului atrial; de asemenea, după ce s-a restabilit prin metode electrice sau chimice ritmul sinusal, pentru menţinerea acestuia se poate folosi chinidina.

La 0,5-2% dintre pacienţi, chinidina poate produce sincopă, adeseori prin declanşarea unei tahiaritmii ventriculare polimorfe denumite *torsades de pointes*, atunci când se asociază cu un interval QT lung. Mulţi pacienţi cu sincopă chinidinică prezintă intervale QT lungi şi primesc concomitent digitală. Tratamentul sincopei chinidinice constă în întreruperea medicamentului şi evitarea antiaritmicelor similare. Pot fi încercate medicamente care nu prelungesc intervalul QT, cum ar fi xilina, tocainida sau fenitoina. Fenobarbitalul sau fenitoina şi medicamentele înrudite care induc producţia enzimelor hepatice scurtază durata de acţiune a chinidinei prin creşterea eliminării acesteia. Chinidina creşte concentraţiile serice ale digoxinei şi digitoxinei.

Procainamida

Efectele electrofiziologice ale procainamidei se aseamănă cu acelea ale chinidinei. Procainamida exercită efecte anticolinergice mai puţin intense comparativ cu disopiramida şi chinidina. Metabolitul principal, *N*-acetil procainamida (NAPA), are efecte electrofiziologice mult mai slabe decât procainamida însăşi. La pacienţii cu insuficienţă renală, nivelurile NAPA cresc mai mult decât cele ale procainamidei şi trebuie monitorizate pentru a preveni intoxicaţia. Este disponibilă şi o formă cu eliberare lentă, care poate administrată la 6 ore în loc de 3-4 ore; dozele totale zilnice ale formelor normală şi cu eliberare lentă a procainamidei trebuie să fie egale. Procainamida deprimă contractilitatea miocardică doar la doze mari. Poate produce vasodilataţie periferică, probabil prin intermediul unei uşoare acţiuni ganglioplegice. Indicaţiile clinice ale procainamidei sunt similare cu cele ale chinidinei. Deşi efectele celor două medicamente sunt similare, o aritmie care nu este suprimată de un mediament poate fi suprimată de cel de al doilea. Pot apare anomalii ale conducerii sau tahiaritmii ventriculare similare cu cele descrise la chinidină.

Procainamida nu creşte nivelurile serice ale digoxinei. Recent a fost descris un efect advers constând într-un pseudo-lupus eritematos sistermic: artralgii, febră, pleuropericardită, hepatomegalie şi epanşament pericardic hemoragic, până la tamponadă cardiacă. De obicei, creierul şi rinichii nu sunt afectaţi, iar complicaţiile hematologice sunt rare. 60-70% dintre pacienţii care primesc procainamidă dezvoltă anticorpi antinucleari (AAN), dar simptomele şi semnele clinice apar doar la 20-30% dintre pacienţi şi sunt reversibile la întreruperea medicamentului. Un titru AAN pozitiv nu este o indicaţie de întrerupere a tratamentului.

Disopiramida

Disopiramida are efecte electrofiziologice similare cu acelea ale chinidinei şi procainamidei, dar prezintă efecte anticolinergice mai evidente decât oricare dintre acestea, în timp ce efectele antiadrenergice sunt absente. Disopiramida are efecte inotrop-negative evidente, de aceea, la pacienţii cu funcţie ventriculară afectată medicamentul trebuie administrat cu prudenţă sau să fie evitat. Rolul disopiramidei în tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare este similar cu cel al chinidinei. Ca şi aceasta, determină o conducere de 1:1 în flutter-ul atrial în cazul în care pacientul nu este în prealabil digitalizat. Disopiramida nu afectează metabolismul digitalei.

Fenitoina

Fenitoina este un medicament eficient în tratamentul convulsiilor cu punct de plecare la nivelul sistemului nervos central, dar efectele sale antiaritmice sunt limitate. Aboleşte eficient automatismul anormal determinat de toxicitatea digitalică. Automatismul nodului sinusal şi conducerea AV sunt minim afectate de fenitoină. Efectele electrofiziologice *in vitro* ale fenitoinei par similare cu cele ale xilinei. Efectele hemodinamice sunt minime. Fenitoina poate fi folosită cu succes în tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare determinate de intoxicaţia cu digitală, dar este mult mai puţin eficientă în tratamentul aritmiilor cu alte etiologii.

Tocainida

Tocainida este un analog al lidocainei care suferă metabolizare hepatică neglijabilă la prima trecere, având, în consecinţă, o biodisponibilitate de aproape 100% la administrarea orală. Este eficientă în tahiartimiile ventriculare, dar eficienţa ei pare inferioară celei a xilinei. În prezent, utilizarea ei este practic abandonată din cauza apariţiei ocazionale a

granulocitozei.

Mexiletina

Mexiletina este similară cu xilina în ceea ce priveşe efectele electrofiziologice. Este eficientă în tahiaritmiile ventriculare, dar nu şi în cele supraventriculare şi poate fi utilă în combinarea cu antiaritmicele din clasa IA, cum ar fi chinidina. Efectele adverse şi eficienţa sunt similare cu cele ale tocainidei. Ca şi în cazul tocainidei, efectele toxice survin la concentraţii plasmatice doar uşor superioare nivelurilor terapeutice; de aceea, utilizarea eficientă a acestor medicamente necesită o atentă supraveghere a dozelor. Răspunsul pacientului la xilina administrată pe cale intravenoasă poate sugera răspunsul la mexiletina adminstrată oral.

Beta blocantele

În acest capitol, propranololul este discutat ca prototipul de blocant al receptorilor beta-adrenergici. Diferenţele în ceea ce priveşte farmacocinetica, selectivitatea la nivelul receptorilor beta-adrenergici şi acţiunile antagonist/agonist au fost discutate în Capitolul 7.

Propranololul încetineşte frecvenţa nodului sinusal şi prelungeşte timpul de conducere (creştere a intervalului PR) şi refractibilitatea la nivelul nodului AV. Aceste efecte sunt mai evidente în cazul în care alura ventriculară sau conducerea AV sunt evident dependente de tonusul simpatic sau dacă sunt prezente disfuncţii sinusale sau ale nodului AV. La dozele uzuale, nu apar efecte asupra refractibilităţii sau conducerii sistemului His-Purkinje, iar complexul QRS şi intervalul QT nu se modifică. Se pare că activitatea beta-blocantă a propranololului este responsabilă de efectele antiaritmice, deoarece efectul de anestezic local (similar cu al chinidinei) este prezent doar la doze de 10 ori mai mari decât cele care determină efect beta-blocant. Concentraţiile serice variază de la un pacient la altul şi doza adecvată se determină prin răspunsul fiziologic al pacientului, cum ar fi modificarea alurii ventriculare de repaus sau împiedicarea creşterii acesteia la efort. Dacă un beta-blocant este ineficient împotriva aritmiilor, nici celelalte beta-blocante nu au, de obicei, vreun efect. Propranololul se foloseşte cel mai adesea în tratamentul aritmiilor supraventriculare. Tahicardia sinusală determinată de tirotoxicoză, anxietate şi efort poate fi încetinită de propranolol. De obicei, propranololul nu suprimă flutter-ul sau fibrilaţia atriale, dar este în măsură, singur sau în combinaţie cu digitala, să controleze răspunsul ventricular prin prelungirea timpului de conducere sau refractibilitatea la nivelul nodului AV. Tahicardiile supraventriculare prin reintrare care folosesc nodul AV ca una din cele două anse ale circuitului (de exemplu, tahicardiile prin reintrare la nivelul nodului AV sau tahicardiile reciproce asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White) pot fi prevenite de către propranolol administrat izolat sau combinat cu alte medicamente. Propranololul este util în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare asociate su interval QT lung şi prolaps de valvă mitrală. De obicei, nu previne tahicardiile ventriculare recurente la pacienţi cu cardiopatie ischemică dacă tahicardia apare în afara ischemiei acute. Un beta blocant recent introdus în practica clinică, cu durată de acţiune scurtă, esmolol, are o semiviaţă de numai 9 minute după administrare intravenoasă şi poate fi util pentru întreruperea rapidă a tahicardiilor supraventriculare cum ar fi reintrarea la nivelul nodului AV.

Tosilatul de bretiliu

Iniţial, tosilatul de bretiliu eliberează noradrenalina de la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice, dar, ulterior, împiedică eliberarea suplimentară a noradrenalinei. Această eliberare iniţială a catecolaminelor poate agrava unele aritmii şi poate induce hipertensiune tranzitorie. Deşi această stare, similară unei simpatectomii chimice, poate fi antiaritmică, mai există şi alte proprietăţi electrofiziologice ale tosilatului de bretiliu care pot contribui la efectele antiaritmice. Bretiliul nu deprimă contractilitatea miocardică şi nu afectează reflexele vagale. După creşterea iniţială a presiunii arteriale, medicamentul poate ulterior produce hipotensiune, de obicei ortostatică şi deci nepericuloasă dacă pacientul rămâne în clinostatism. Bretiliul este minim absorbit pe cale orală şi, de obicei, este administrat pe cale intravenoasă. S-a raportat că bretiliul induce terminarea sponană a fibrilaţiei ventriculare. Bretiliul este indicat la pacienţii cu tahicardii ventriculare periculoase care nu răspund la lidocaină sau alte antiaritmice uzual folosite în asemenea situaţii.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu au fost discutate în Capitolul 7. Verapamilul şi diltiazemul nu influenţează celulele cu răspuns rapid (muşchiul atrial şi ventricular, sistemul His-Purkinje), dar pot suprima activitatea electrică la nivelul celulelor dependente de canale rapide modificate de un proces patologic. Ţesuturile dependente de canale lente (nod sinusal şi nod AV) prezintă după administrare de verapamil sau diltiazem o creştere a timpului de conducere şi a refractibilităţii. În consecinţă, aceste medicamente prelungesc intervalul AH fără să afecteze conducerea la nivelul sistemului His-Purkinje sau complexul QRS. Frecvenţa de descărcare a nodului sinusal poate scădea, dar de obicei nu se modifică semnificativ din cauza contracarării acestui efect de către reflexele simpatice declanşate de vasodilataţia periferică. Verapamilul şi diltiazemul nu afectează în mod direct refractibilitatea muşchiului atrial sau ventricular sau a căii accesorii. Asocierea terapeutică dintre un beta-blocant şi verapamil poate fi încercată la pacienţii cu contractilitate cardiacă normală, dar pacienţii trebuie urmăriţi pentru surprinderea instalării unei posibile insuficienţe cardiace şi/sau a unei bradicardii simptomatice, întrucât această combinaţie împiedică răspunsul simpatic compensator al blocadei canalelor lente de calciu. Administrarea de calciu şi isoproterenolul pot contracara unele efecte ale verapamilului.

Administrarea intravenoasă a verapamilului sau a diltiazemului este eficientă în întreruperea tahicardiilor paroxistice supraventriculare susţinute care nu sunt stopate de manevrele vagale, ca şi a tahicardiilor reciproce care includ în circuitul tahicardiei nodul AV sau pe cel sinusal. Aceste medicamente pot scădea răspunsul ventricular la pacienţii cu fibrilaţie sau flutter atrial, dar numai o mică parte dintre aceste ritmuri sunt convertite la ritm sinusal. Verapamilul şi

diltiazemul pot fi utilizate şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi tahicardie supraventriculară dacă se apreciază că întreruperea tulburării de ritm ameliorează insuficienţa cardiacă. Verapamilul poate creşte răspunsul ventricular la pacienţii cu fibrilaţie atrială asociată cu sindrom Wolff-Parkinson-White, de aceea medicamentul este relativ contraindicat în această situaţie. De obicei, verapamilul nu este eficient la pacienţi cu tahiaritmii ventriculare recurente şi poate determina colaps hemodinamic atunci când este administrat intravenos la pacienţii cu tahicardie ventriculară susţinută. Arareori, pacienţii pot avea o tahicardie ventriculară responsivă la verapamil, în cazul în care aceasta este determinată de o activitate declanşată.

Amiodarona

Amiodarona este un agent antiaritmic folosit iniţial ca vasodilatator la nivelul circulaţiei coronariene, deci ca antianginos. Are un larg spectru de eficienţă antiaritmică împotriva aritmiilor supraventriculare şi ventriculare. Deşi prelungeşte intervalul QT, poate suprima aritmiile la pacienţii cu sindrom de QT lung. Este eficientă în reintrările la nivelul nodului AV, tahicardiile reciproce asociate cu sindrom Wolff-Parkinson-White, flutter şi fibrilaţie artrială, ca şi în tahiaritmiile ventriculare. Eficienţa antiaritmică se dezvoltă după câteva zile de administrare orală, dar apare mai devreme în cazul administrării intravenoase. Amiodarona administrată intravenos poate salva viaţa pacientului în cazurile de tahicardie ventriculară sau fibrilaţie ventriculară rezistentă la tratamentul medicamentos. Amiodarona prelungeşte durata potenţialului de acţiune şi refractibilitatea tuturor ţesuturilor cardiace, încetineşte descărcarea sinusală şi prelungeşte timpul de conducere la nivelul nodului AV. Din cauza numeroaselor efecte adverse, amiodarona trebuie administrată doar în aritmii cu simptome severe sau care ameninţă direct viaţa şi numai după ce medicamentele uzuale s-au dovedit a fi ineficiente.

Sotalolul

Sotalolul are atât proprietăţi nespecifice de blocant al receptorilor beta-adrenergici cât şi efecte aparţinând de clasa a III-a, prelungind refractibilitatea atrială şi ventriculară prin interferarea curenţilor de potasiu. Este o mixtură racemică de izomeri *d-* şi *l-*; izomerul *l-* prezintă aproape toate acţiunile beta-blocante, în timp ce ambii izomeri prezintă efecte de clasa a III-a. Sotalolul este eficient atât în tahiaritmiile atriale cât şi în cele ventriculare. Trebuie utilizat cu prudenţă sau evitat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, bradicardie, hipotensiune sau alte contraindicaţii ale beta blocadei. Poate apare prelungire excesivă a intervalului QT (mai ales la pacienţii cu insuficienţă renală) care este dependentă de doză. *Torsades de pointes* apare la circa 2% dintre pacienţi, de obicei aceia cu insuficienţă cardiacă congestivă severă şi interval QT de la început prelungit.

Flecainida

Flecainida încetineşte profund conducerea la nivelul tuturor fibrelor cardiace, dar creşte doar în mică măsură refractibilitatea. Deprimă puţin inotropismul şi trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Este utilă în tahiaritmiile ventriculare şi este deosebit de eficientă în suprimarea extrasistolelor sau a episoadelor de tahicardie ventriculară nesusţinută. Tratamentul trebuie început în spital în condiţii de monitorizare electrocardiografică, din cauza înaltei incidenţe a agravării aritmiilor ventriculare deja existente sau a debutului unor noi aritmii ventriculare (5-25% dintre pacienţi). Acest efect proaritmic este evident mai ales la pacienţii cu tahicardie ventriculară susţinută şi funcţie ventriculară stângă scăzută care primesc doze mari de medicament. Creşterea dozelor nu trebuie efectuată decât după cel puţin 4 zile de tratament. Flecainida a determinat creşterea mortalităţii la pacienţii cu aritmii ventriculare asimptomatice după infarctul acut de miocard, probabil prin efectul său tardiv proaritmogen. De aceea, utilizarea sa în cazul aritmiilor ventriculare trebuie rezervată pentru pacienţii cu tahiaritmii ventriculare periculoase susţinute, refractare şi doar după studii electrofiziologice. Flecainida poate fi foarte utilă la pacienţii fără cardiopatii dar cu reintrare AV, tahicardii apărute prin căi accesorii sau fibrilaţie atrială.

Moricizina

Moricizina este un antiaritmic din clasa I care reduce viteza maximă a fazei 0 a potenţialului de acţiune, cu o eficienţă similară celei a chinidinei; spre deosebire de chinidină însă, nu prelungeşte repolarizarea muşchiului atrial sau ventricular. De aceea, este dificil să se subclasifice moricizina printre antiaritmicele din clasa I. Prelungeşte conducerea atât la nivelul nodului AV cât şi la nivelul sistemului His-Purkinje şi nu are efect asupra funcţiei ventriculului stâng. Este eficientă atât în tahiaritmiile ventriculare cât şi în cele ventriculare.

Propafenona

Propafenona are efecte electrofiziologice similare celor ale flecainidei, dar şi uşoare proprietăţi beta-blocante. De aceea, trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă redusă, tulburări ale conducerii la nivelul nodului sinusal sau AV sau în astmul bronhospastic. Propafenona este eficientă în aritmiile ventriculare sau supraventriculare. Potenţialul său antiaritmic pe termen lung nu a fost niciodată stabilit prin studii comparabile cu cele descrise pentru flecainidă.

Adenozina

Adenozina este un nucleozid endogen disponibil pentru administrare intravenoasă în scopul încetării tahicardiilor supraventriculare paroxistice determinate de reintrarea la nivelul nodului AV asociată cu o cale accesorie. Determină o încetinire marcată dar tranzitorie a conducerii prin nodul AV şi descărcare sinusală. Semiviaţa plasmatică este de sub 10 secunde, fiind metabolizată de eritrocite şi celulele vasculare endoteliale. De aceea, adenozina trebuie administrată printr-o injecţie foarte rapidă urmată de perfuzie intravenoasă. Doza iniţială este de 6 mg, urmată de o alta de 12 mg administrată în 2 minute. Este antagonizată competitiv de metilxantine,

cum ar fi cofeina şi teofilina şi potențată de blocante ale transportului nucleozidelor, cum ar fi dipiridamolul. În 30 secunde de la administrare, adenozina stopează peste 95% dintre tahicardii prin reintrare la nivelul nodului AV. În timpul tahicardiilor atriale sau al flutter-ului atrial, determină adeseori un bloc AV de grad înalt tranzitor, ajutând la diagnosticul diferențial al mecanismului tahicardiei. Simptome cum ar fi erupțiile, disconfortul toracic şi dispneea sunt frecvente, dar tranzitorii.

Cardioversia directă şi defibrilarea

Cardioversia sau defibrilarea electrică prin curent direct (DC) este metoda de elecție pentru stoparea tahiaritmiilor care determină deteriorare hemodinamică şi acelea care nu răspund la tratamentul medicamentos. Cardioversia semnifică eliberarea unui şoc electric, de obicei de energie relativ scăzută, sincronizat cu complexul QRS al unei tahiaritmii organizate. Sincronizarea cu complexul QRS este importantă pentru evitarea eliberării şocului în timpul repolarizării ventriculare (unda T), ceea ce ar putea precipita fibrilația ventriculară. Defibrilarea corespunde unei eliberări asincrone a unui şoc electric cu energie relativ înaltă în scopul stopării unei fibrilații ventriculare. Cele mai multe tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare se termină prin şoc electric, dar nu şi ritmurile determinate de un automatism crescut anormal, mai ales cele determinate de intoxicația digitalică.

Este indicat ca, înaintea aplicării cardioversiei, procedura să fie explicată pacientului; de asemenea, trebuie efectuat un examen fizic complet, care să includă palparea tuturor pulsurilor. Parametrii metabolici (de exemplu, gazele sanguine şi electroliții) trebuie să fie în limite normale şi, în mod ideal, pacientul trebuie să nu fi mâncat 6-8 ore anterior intervenției. În dimineața cardioversiei, digitala trebuie întreruptă. Pacienții digitalizați dar care nu prezintă semne de intoxicație au un foarte mic risc de complicații induse de digitalice. Pentru anestezie, se poate folosi un barbituric cu durată scurtă de acțiune sau o benzodiazepină. Trebuie să existe o cale de acces intravenos, iar echipamentul de resuscitare trebuie pregătit. Electrozii trebuie lubrefiați cu un unguent electrolitic şi aşezați în contact ferm cu peretele toracic, unul dintre ei la nivelul regiunii infrascapulare stângi, celălalt la nivelul celui de al treilea spațiu intercostal, în treimea superioară a sternului; alternativ, electrodul drept se aşează pe marginea dreaptă a sternului, la nivelul spațiilor intercostale 1 sau 2, iar cel stâng pe linia medioclaviculară stângă, în spațiile intercostale patru sau cinci. Şocurile de 25-50 joules stopează multe dintre tahiaritmii, cu excepția fibrilației atriale, care poate necesita un şoc de 100-200 joules şi a fibrilației ventriculare, care poate necesita 100-400 joules. În cazul în care şocurile cu energie joasă nu reuşesc să stopeze aritmia, energia trebuie crescută.

Tahicardiile care produc complicații, cum ar fi hipotensiune, insuficiență cardiacă congestivă sau crize anginoase şi nu răspund prompt la tratamentul farmacologic, trebuie stopate prin metode electrice. Şocul electric trebuie evitat pe cât posibil la pacienții cu tahiaritmii determinate de intoxicația digitalică, din cauza riscului de precipitare a tahiaritmiilor ventriculare refractare. Administrarea în prealabil a unui medicament antiaritmic poate ajuta la menținerea ritmului sinusal după cardioversie. Numeroase aritmii, mai ales fibrilația atrială cronică, au o rată de recurență înaltă şi, de aceea, menținerea ritmului sinusal poate fi câteodată o problemă dificilă.

Principala complicație a cardioversiei electrice este fibrilația ventriculară determinată de o sincronizare incorectă sau, câteodată, chiar de o sincronizare corectă. În asemenea situații, aplicarea defibrilării electrice imediate este obligatorie. Pot apare embolii la nivelul circulației sistemice, iar pacienții cu fibrilație atrială, mai ales cei cu risc înalt de embolizare (de exemplu, cei cu stenoză mitrală, fibrilație atrială cu debut recent, anamneză de embolie, valvă mitrală protetică, hipertrofie ventriculară sau atrială stânga sau insuficiență cardiacă congestivă) pot necesita anticoagulare timp de 3 săptămâni înainte de cardioversie pentru a scădea riscul de embolie. Anticoagularea trebuie continuată câteva săptămâni după cardioversie. Arareori, după conversie electrică poate apare creşterea enzimelor miocardice.

Stimulatoarele cardiace

Stimulatoarele cardiace sunt aparate implantate permanent sau inserate temporar, constând dintr-un generator de impuls şi un electrod care este fie plasat transvenos la nivelul ventricululuişi/sau a atriului drept, fie direct suturat la nivelul epicardului prin intervenție chirurgicală. Micile impulsuri electrice, generate de generator şi eliberate prin cateterul prevăzut cu electrod, depolarizează local celulele până la potențialul prag şi determină depolarizarea întregii cavități a inimii. *Pacemaker*-ele sunt folosite pe scară largă pentru tratamentul bradiaritmiilor, dar sunt utile şi în anumite tahiaritmii. Indicațiile cardiostimulării temporare şi permanente sunt rezumate în Tabel 8-6.

Pentru a se descrie modalitățile de cardiostimulare disponibile la un anumit *pacemaker*, se foloseşte un cod special. Prima literă semnifică camera stimulată (V = ventricul, A = atriu, D = atriu şi ventricul). A doua literă notează camera inimii la nivelul căreia este plasat senzorul (V = ventricul, A = atriu, D = atriu şi ventricul, 0 = nici una). A treia literă indică modul de răspuns: stimulare prin inhibiție a activității spontane înregistrate (I), prin activare (*trigger*) în momentul perioadei refractare (T) şi prin stimulare ventriculară ca răspuns la o activitate înregistrată la nivel atrial sau, alternativ, o inhibiție ventriculară ca răspuns la o activitate înregistrată la nivel ventricular (D). Unele exemple sunt ilustrate în Tabelul 8-7. Litera R adăugată ca a patra literă indică faptul că *pacemaker*-ul este responsiv la ritm, adică îşi creşte rata de stimulare în funcție de necesitățile fiziologice. Senzorii utilizați pentru măsurarea necesarului fiziologic înregistrează activitatea fizică (vibrația), temperatura sângelui sau frecvența respiratorie (impedanța toracică).

Principalele avantaje ale *pacemaker*-elor care stimulează ambele camere ale inimii sunt prezervarea sincronismului AV şi capacitatea de a creşte frecvența ventriculară simultan cu cea atrială. *Pacemaker*-ele de tip VDD sau DDD au încorporate sisteme care preîntâmpină creşterea peste o anumită frecvență predeterminată a alurii ventriculare chiar dacă apar tahiaritmii atriale. Modelele recente pot detecta

TABELUL 8- 6 Indicaţiile cardiostimulării temporare şi permanente

	Indicaţie certă	Indicaţie probabilă	Non-indicaţie probabilă	Non-indicaţie certă
Bloc AV complet				
Congenital (nod AV)				
Asimptomatic				X
Simptomatic	T,P			
Dobândit (His-Purkinje)				
Asimptomatic		T,P		
Simptomatic	T,P			
Chirurgical (persistent)				
Asimptomatic	T	P		
Simptomatic	T,P			
Bloc AV de gradul II				
Tip I (nod AV)				
Asimptomatic				X
Simptomatic	T,P			
Tip II (His-Purkinje)				
Asimptomatic		T,P		
Simptomatic	T,P			
Bloc AV de gradul I				
Nod AV				
Asimptomatic				X
Simptomatic			X	
His-Purkinje				
Asimptomatic				X
Simptomatic			X	
Bloc de ramură (BR)				
Asimptomatic				X
Simptomatic		P*		
BR stângă în timpul cateterismului cardiac	T			
Infarct miocardic acut				
BR bifascisular recent instalat	T			
BR preexistent				X
BR recent instalat plus bloc AV complet tranzitor	T	P		
Bloc AV de gradul II				
Tip I (asimptomatic)				X
Tip II	T	P		
Bloc AV complet	T	P		
Fibrilaţie atrială cu răspuns ventricular lent				
Asimptomatic				X
Simptomatic	T,P			
Sindromul sinusului bolnav (sindrom tahi-bradiaritmie)				
Asimptomatic			X	
Simptomatic	T,P			
Sindromul sinusului carotidian hipersensibil				
Asimptomatic			X	
Simptomatic	T,P			

* Fără altă cauză care să explice simptomele
AV = atrioventricular; P = permanent; T = temporar; X = non-indicat

debutul unei tahiaritmii ventriculare şi se pot comuta automat din modul DDD în cel VVIR (*mode-switching*). O problemă specifică a tipurilor de stimulare la nivelul a două camere (DDD sau VDD) este aceea că declanşarea unei depolarizări ventriculare consecutiv unei activităţi înregistrate la nivel atrial poate induce tahicardie determinată de *pacemaker*. În timpul tahicardiei mediate de *pacemaker*, acesta înregistrează o undă P condusă retrograd după o bătaie indusă de *pacemaker* sau o extrasistolă ventriculară şi delcanşează în consecinţă o depolarizare ventriculară după o întârziere AV programată. Acest comlpex ventricular stimulat poate să fie condus ulterior din nou la nivelul atriilor, creând o nouă undă P care generează un alt complex ventricular. Dacă acest ciclu continuă, poate apare o tahicardie "reciprocă" susţinută care utilizează *pacemaker*-ul ca ansă de conducere anterogradă. Posibilităţile extensive de programare a modelelor recente, mai ales la nivelul perioadei refractare a atriilor, permite, în cele mai multe cazuri, evitarea tahicardiei mediate de către *pacemaker*. În cazul pacienţilor la care *pacemaker*-ul este implantat doar pentru o bradicardie simptomatică ocazională, sau la care funcţia hemodinamică nu este alterată, un simpu *pacemaker* VVI poate fi suficient. Totuşi, există numeroşi pacienţi la care menţinerea sincronismului AV poate fi avantajoasă. Creşterea normală a alurii ventriculare în momentul efortului fizic poate fi menţinută fie prin stimulare bicamerală atrial-sincronă (modul DDD) fie, dacă nodul sinusal este incompetent, prin *pacemaker*-ele VVIR sau DDDR care sunt capabile să înregistreze un eveniment

TABELUL 8-7 Pacemaker-ele uzuale

Tipul *pacemaker*-ului	Codul	Camera stimulată	Camera la nivelul căreia se află senzorul	Modul
Asincronă ventricular	VOO	V	-	Stimulare continuă
Asincronă (*demand*) ventriculară	VVI	V	V	Stimulare ventriculară inhibată de QRS spontan
Asincronă (*demand*) atrială	AAI	A	A	Stimulare atrială inibată de unda P spontană
Sincronă atrial, inhibiție la nivel ventricular	VDD	V	A, V	Stimulare ventriculară consecutivă unei unde P înregistrate după o întârziere AV programată; stimulare ventriculară inhibată de QRS spontan; fără înregistrare de undă P
Secvențială AV	DVI	A, V	V	Stimulare ventriculară consecutivă unei stimulări atriale după o întârziere AV programată; stimulare ventriculară și atrială inhibate de QRS spontan; fără înregistrare de undă P
Secvențială optim	DDD	A, V	A, V	Stimulare ventriculară consecutivă unei unde P înregistrate sau unei stimulări atriale după o întârziere AV programată; stimulare ventriculară inhibată de QRS spontan; stimulare atrială inhibată de unda P spontană
Responsivă la frecvență	VVIR	V	V	Ca la VVI sau DDD, dar frecvența stimulării crește în funcție de solicitările fiziologice
	DDDR	A, V	A, V	

A= atrial; AV=atrioventricular; V=ventricular

fiziologic cum ar fi efortul şi pot creşte adecvat rata de stimulare. Disfuncția *pacemaker*-ului se poate manifesta prin: (1) incapacitatea de a activa miocardul, (2) înregistrarea anormală (în sus sau în jos), sau prin (3) rata de stimulare anormală. Disfuncția poate fi intermitentă. Multe *pacemaker*-e îşi modifică rata de stimulare în momentul descărcării bateriei.

Tratamentul non-farmacologic al tahiaritmiilor

Tratamentul non-farmacologic al tahiaritmiilor, atât al celor supraventriculare cât şi al celor ventriculare este foarte des folosită, mai ales din cauza eficienței incomplete şi a potențialului proaritmic al terapiei medicamentoase, ca şi din cauza dezvoltării tehnicilor non-farmacologice. Tehnicile de stimulare antitahicardice aplicate pentru întreruperea tahicardiilor supraventriculare au devenit tot mai puțin importante pe măsură ce tehnicile de ablație prin cateter folosite pentru tahicardiile prin reintrare la nivelul nodului AV şi tahicardiile AV prin reintrare asociate cu căi accesorii s-au ameliorat. De asemenea, stimularea antitahicardică pentru tahiaritmiile ventriculare a devenit tot mai folosită pe măsură ce s-au răspândit cardioverter-defibrilatoarele implantabile (ICD). Stimularea antitahicardică poate întrerupe numeroase tahicardii ventriculare monomorfe lente. Principala problemă este accelerarea tahicardiilor ventriculare până la ritmuri rapide, instabile din punct de vedere hemodinamic; în asemenea situații, dispozitivul implantabil trebuie să fi fost prevăzut cu capacități de defibrilare imediată. În cazul în care aceasta este încununată de succes, stimularea ventriculară în scopul întreruperii unei tahicardii ventriculare este preferabilă unui şoc electric. ICD pot ameliora supraviețuirea la pacienții resuscitați după moarte cardiacă subită neasociată cu infarct de miocard şi la pacienți cu tahicardii ventriculare rezistente la tratamentul medicamentos instabile hemodinamic. Aceste dispozitive înregistrează un ritm cardiac rapid şi eliberează o descărcare de 30-40 joules în scopul restaurării ritmul sinusal. În cazul în care primul şoc nu este eficient, ele pot elibera şocuri ulterioare. Dispozitivele actuale eliberează şi stimuli în scopul tratamentului bradicardiilor şi al stopării tahicardiilor. Acestea sunt implantate printr-o tehnică transvenoasă prin care generatorul este plasat subcutan la nivelul abdomenului sau al toracelui, iar electrozii pentru defibrilare, stimulare şi înregistrare sunt trecuți prin vena subclaviculară până la nivelul cordului drept. După implantarea unui ICD, terapia medicamentoasă poate fi utilizată pentru a limita numărul de episoade aritmice, pentru a modifica o aritmie astfel încât să se evite o sincopă înaintea activării dispozitivului sau pentru a controla o aritmie supraventriculară, cum ar fi fibrilația atrială. Ablația prin cateter a unei aritmii a devenit o metodă terapeutică de importanță majoră. Energia de frecvență radio eliberată printr-un cateter reprezintă o metodă eficientă şi bine tolerată de creare a unor leziuni minime în scopul înlăturării fie a unui focar aritmic, fie a unei căi asociate cu o aritmie. Ablația prin cateter trebuie aplicată ca metodă de primă intenție la pacienții cu aritmii asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White; în aceste cazuri, metoda este eficientă în 95% din cazuri. În plus, ablația prin cateter a unei căi AV lente sau rapide responsabile pentru o tahicardie prin reintrare la nivelul nodului AV prezervă conducerea nodală anterogradă şi este, de asemenea, eficientă la 95% dintre pacienți. Blocul AV complet apare la sub 1% din cazuri. La pacienții cu fibrilație atrială refractară sau orice altă tahiaritmie atrială cu răspuns rapid, nodul AV poate fi modificat sau chiar complet înlăturat. Ablația completă a joncțiunii AV face ca pacientul să fie complet dependent de *pacemaker*, dar elimină răspunsul ventricular rapid. Ablația prin cateter este mai dificilă în cazul tahicardiilor ventriculare, dar anumiți pacienți cu tahicardii ventriculare monomorfe asociate cu anomalii cardiace structurale minime sau fără

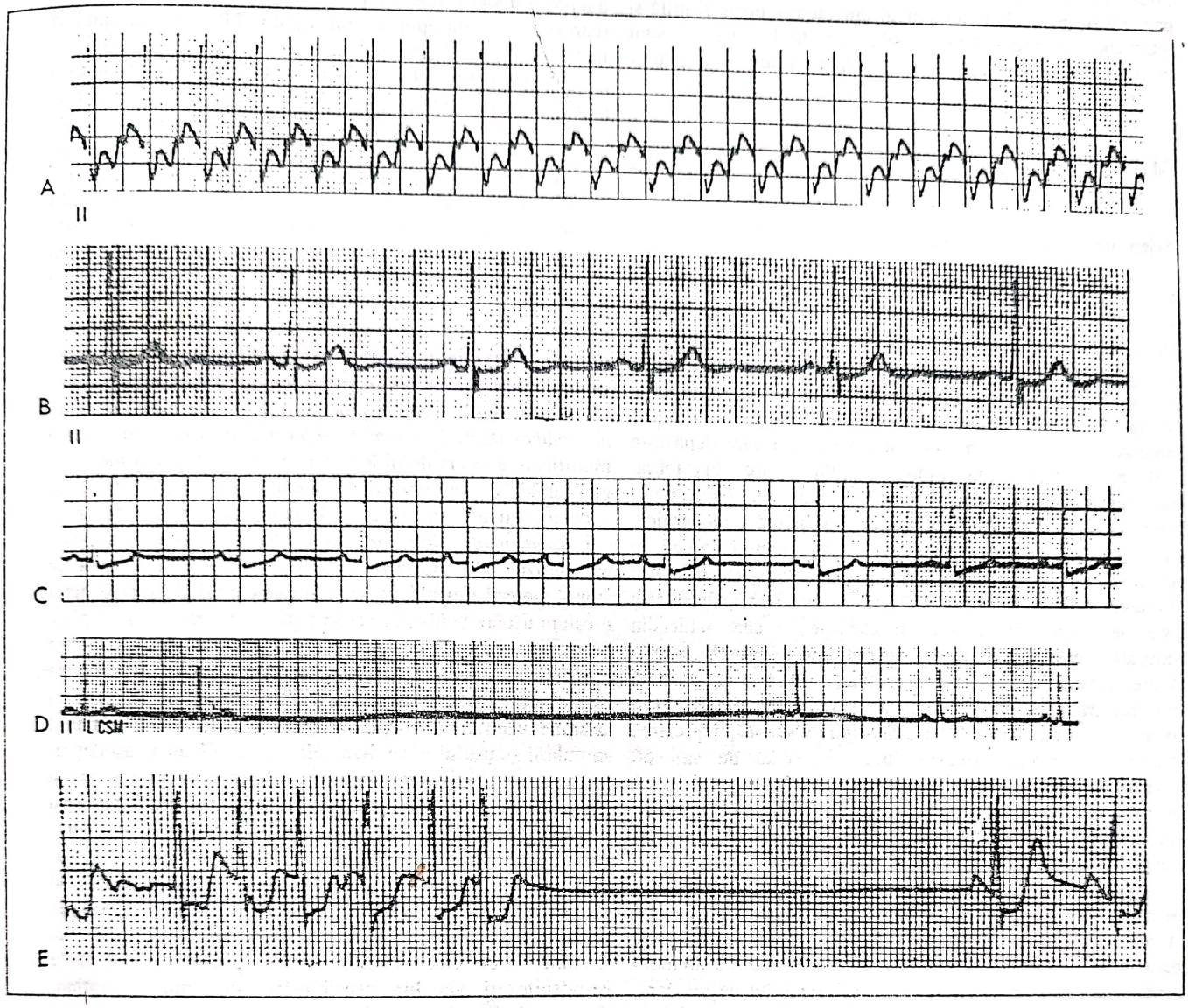


Figura 8-3

A. Tahicardia de sinus (frecvența-150 bătăi/min) la un pacient pe durata ischemiei miocardice acute. ST-segment de presiune *B.* Bradicardie sinusală (frecvență-46 bătăi/min) la un pacient care a primit propranolol.*C.* Aritmie sinusală respiratorie. Variația fazică în frecvența cardiacă corespunde unei frecvențe respiratorii de aprox. 12/min. *D.* Sindromul sinusului carotidian hipersensibil. Masajul ușor al sinusului carotidian stâng produce prelungirea perioadei de asistolă.*E.* Sindromul bradicardie-tahicardie. O suficient de lungă perioadă a asistolei rezultă înainte de restaurarea ritmului sinusal la sfârșitul unui episod de fibrilație atrială.

cardiopatie pot fi candidați adecvați pentru această tehnică. Ablația circuitului responsabil pentru flutter-ul atrial tipic este eficientă la 80-90% dintre pacienți. Ablația directă a focarelor atriale de tahicardie sau a circuitului responsabil de flutter-ul atrial este de asemenea posibilă.

Pe măsura răspândirii ablației prin cateter, intervenția chirurgicală pentru pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White sau tahicardie prin reintrare la nivelul nodului AV se realizează din ce în ce mai rar, fiind rezervată pentru cazurile de eșec al ablației sau la pacienții cu indicație concomitentă de chirurgie cardiacă. Ablația chirurgicală a unei tahicardii ventriculare se poate realiza la unii pacienți cu tahicardie ventriculară susținută neresponsivă la tratamentul farmacologic care prezintă un anevrism dar au funcție a ventriculului stâng normală. Operația constă din anevrismectomie și rezecție endocardică și/sau crioablație a focarului de tahicardie. În asemenea cazuri, chirurgia înlătură tahicardia la circa 70% dintre pacienți. Intervenția chirurgicală pentru alte tipuri de tahicardie ventriculară poate fi câteodată realizată prin excizia directă a focarului, de exemplu a cicatricei de

infundibulectomie după refacerea tetralogiei Fallot. La unii pacienți refractari la terapia medicamentoasă, poate fi utilă și intervenția chirurgicală pentru fibrilația atrială. În sfrșit, sunt în curs de dezvoltare și tehnici de ablație prin cateter pentru eliminarea fibrilației atriale.

ARITMIILE SPECIFICE

Aritmiile sinusale (Figura 8-3)

Ritmul sinusal normal semnifică formarea impulsului la nivelul nodului sinusal, cu un ritm care, la adulți, este de 60-100 bătăi/minut. Unda P este pozitivă în derivațiile 1, 2 și aVF și negativă în derivația aVR. Rata descărcării nodului sinusal este sub control autonom, crescând la stimulare simpatică și scăzând la stimulare parasimpatică. *Tahicardia sinusală* este o tahicardie de origine sinusală cu o frecvență care depășește 100 bătăi/minut. Tahicardia sinusală apare în febră, hipotensiune, tirotoxicoză, anemie, anxietate, efort fizic, hipovolemie, embolie pulmonară, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă congestivă, șoc, administrarea de anumite medicamente (atropină, catecolamine, hormoni tiroidieni, alcool, cofeină) sau inflamație. Tratamentul este axat pe înlăturarea cauzei. În cazurile în care tahicadia sinusală trebuie tratată direct, se pot folosi beta blocantele. Arareori, tahicardia sinusală inadecvată, severă, simptomatică și refractară la tratamentul medicamentos, poate fi tratată prin ablația nodului sinusal. *Bradicardia sinusală* reprezintă descărcarea nodului sinusal cu o frecvență de sub 60 bătăi/minut. Forma undei P este normală, dar apare frecvent aritmia sinusală. Bradicardia sinusală apare adeseori la adulții tineri, mai ales la sportivii bine antrenați și este frecventă noaptea. Bradicardia sinusală poate fi determinată de manevrele oculare, creșterea presiunii intracraniene, mixedem, hipotermie, septicemie, modificări fibrodegenera-tive, stimulare vagală, vărsături și administrarea de medicamente parasimpatomimetice, blocante beta-adrenergice sau amiodaronă. Apare adeseori în faza acută a infarctului de miocard, mai ales în infarctul de miocard inferior. Tratamentul bradicardiei sinusale asimptomatice nu este necesar de obicei. În cazul în care debitul cardiac este scăzut sau dacă peste ritmul bradicardic se instalează tahiaritmii, se poate administra atropină sau, dacă este nevoie, isoproterenol. Nu există nici un medicament care pe termen lung să prezinte un efect suficient de eficient și de bine tolerat asupra bradicardiei sinusale, de aceea tratamentul de elecție este în prezent electrostimularea cardiacă în cazul în care apare bradicardie sinusală simptomatică.

Aritmia sinusală este variația fazică cu peste 10% a lungimii ciclului cardiac. Morfologia undei P este normală. Aritmia sinusală respiratorie este situația în care intervalul PP se scurtează în inspir ca rezultat al inhibării reflexe a tonusului vagal și se lungește în expir. Aritmia sinusală nonrespiratorie nu este asociată cu ciclul cardiac. De obicei, aceste situații sunt asimpomatice și, în consecință, tratamentul nu este necesar.

În cazul *pauzei sinusale (oprirea sinusală)* și a *blocului de ieșire sinoatrial*, se descrie absența bruscă, neașteptată, a unei unde P. În blocul de ieșire sinoatrial, intervalul PP dinaintea undei P absente plus intervalul PP de după aceasta reprezintă un multiplu al intervalului PP, ceea ce implică faptul că impulsul sinusal a fost generat, dar nu s-a propagat prin țesutul perinodal până la atriu. În cazul în care această relație ciclică nu poate fi identificată, se folosește termenul de *pauză* sau *oprire sinusală*. Această situație, ca și blocul de ieșire sinusal poate fi generată de infarct miocardic acut, modificări degenerative fibrotice, intoxicație digitalică sau tonus vagal excesiv. Tratamentul implică identificarea etiologiei. În cazul în care pacienții sunt asimptomatici, tratamentul nu este necesar. Dacă apar simptome, iar aritmia nu este rezolvată după corectarea cauzei, se folosește electrostimularea cardiacă.

Ritmul atrial vagabond (wandering atrial pacemaker) implică un transfer al *pacemaker*-ului dominant dinspre nodul sinusal către *pacemaker*-ele latente situate la alte niveluri atriale sau de la nivelul joncțiunii AV. Trecerea de la un *pacemaker* la altul survine în mod gradat, asociindu-se cu o modificare a intervalului RR, a intervalului PR și a morfologiei undei P. De obicei, tratamentul nu este necesar, cu excepția situațiilor în care apar simptome ale bradiaritmiilor.

Sindromul sinusului carotidian hipersensibil este caracterizat prin încetarea activității atriale, determinată de stopul sinusal sau blocul de ieșire sinoatrial consecutiv unei presiuni ușoare la nivelul baroreceptorilor carotidieni. În plus, poate apare bloc AV. Câteodată, nu apar complexe de scăpare joncționale sau ventriculare adecvate. Hipersensibilitatea cardioinhibitorie a sinusului carotidian este definită arbitrar ca asistolie ventriculară depășind 3 secunde apărută în timpul stimulării sinusului carotidian.. Hipersensibilitatea vasodepresorie a sinusului carotidian se definește ca o scădere a presiunii arteriale sistolice de 30-50 mm Hg fără încetinirea ritmului cardiac, de obicei cu reproducerea simptomelor descrise de pacient. Tratamentul pacienților simptomatici este reprezentat de implantarea unui *pacemaker* (care să includă cel puțin o conducere ventriculară, întrucât încetinirea ritmului sinusal se asociază, de obicei, cu bloc AV). Nici atropina, nici electrostimularea nu previn manifestările vasodepresorii ale hipersensibilității sinusului carotidian. Hipersensibilitatea vasodepresorie severă a sinusului carotidian necesită denervarea sinusului carotidian.

Termenul de *nod sinusal bolnav (sick sinus syndrome)* se aplică la mai multe variante de anomalii ale nodului sinusal și nodului AV, care apar izolate sau în combinație. Acestea includ (1) bradicardia sinusală spontană persistentă nedeterminată medicamentos și inadecvată la circumstanțele fiziologice, (2) oprirea sinusală sau blocul de ieșire sinusal, (3) combinații ale anomaliilor de conducere sinusală și AV și (4) alternanța de paroxisme ale tahiaritmiilor atriale cu perioade de frecvențe atriale și ventriculare lente (sindromul bradicardie/tahicardie). Sindromul nodului sinusal bolnav se poate asocia cu tulburări ale conducerii la nivelul nodului AV sau sistemului His-Purkinje. În cazul în care bradiaritmia determină simptome, se indică implantarea unui *pacemaker*. Adeseori este necesară combinarea electrostimulării pentru bradiaritmia simptomatică cu tratamentul medicamentos pentru tahiaritmii. *Tahicardia prin reintrare la nivelul nodului sinusal* reprezintă 5-10% dintre tahicardiile paroxistice supraventriculare.

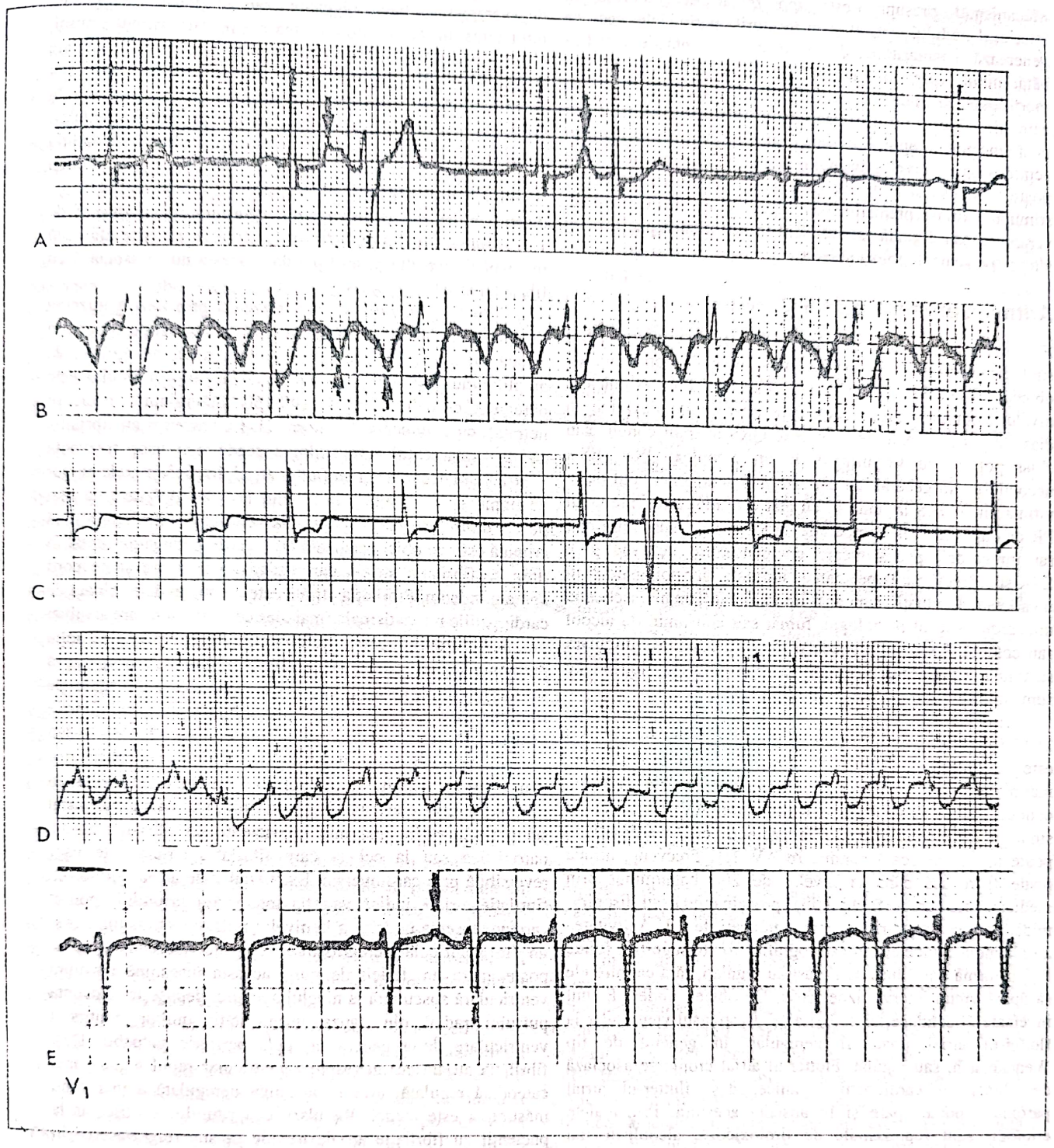


Figura 8-4

A. Extrasistole atriale cu şi fără conducere aberantă. Prima extrasistolă atrială (*săgeată*) apare la un interval PR mai scurt comparativ cu cea de a doua (*săgeată*) şi este condusă sub forma unui bloc de ramură. Prima extrasistolă este condusă aberant întrucât ajunge la ramurile fasciculului His înaintea finalizării repolarizării. *B.* Flutter atrial. Undele de flutter sunt indicate prin *săgeţi*. Rata conducerii este de 3:1, adică trei unde F la o un complex QRS, ceea ce reprezintă o rată a conducerii mai rar întâlnită. *C.* Fibrilaţie atrială. Activitatea atrială este prezentă sub forma unei linii ondulante observate la mijlocul traseului electrocardiografic. Extrasistola ventriculară trebuie diferenţiată de conducerea supraventriculară aberantă.*D.* Tahicardie joncţională neparoxistică cu disociaţie atrioventriculară (AV). *E.* Tahicardie supraventriculară paroxistică. Trei bătăi sinusale sunt întrerupte de o extrasistolă atrială (*săgeată*), care este condusă cu un interval PR lung şi iniţiază o tahicardie supraventriculară. Cele mai frecvente mecanisme de apariţie a acestei aritmii sunt reintrarea la nivelul nodului sinusal şi reintrarea AV printr-o cale accesorie ca ansă retrogradă.

Mecanismul presupus este reprezentat de reintrare în interiorul nodului sinusal şi în ţesuturile perinodale, ceea ce generează o tahiaritmie, de obicei cu frecvenţă de 130-140 bătăi/minut, care conţine unde P foarte asemănătoare ca morfologie cu undele P normale. Poate apare un bloc AV, care, de obicei, nu afectează tahicardia. Activarea vagală poate încetini şi, apoi, întrerupe în mod abrupt tahicardia prin acţiunea sa la nivelul ţesutului nodului sinusal. Tahicardia poate fi indusă şi terminată prin studii electrofiziologice cu stimulare atrială prematură. Trata mentul cu beta blocante, verapamil sau digitală este eficient la majoritatea pacienţilor; alternativ, se poate folosi ablaţia.

Aritmiile atriale (Figura 8-4)

Extrasistolele atriale (complexele atriale premature, ESA) sunt caracterizate prin apariţia unei unde P premature, de obicei cu morfologie diferită de cea a undei P cu originea la nivelul nodului sinusal. ESA care apar foarte devreme în diastolă pot fi urmate de complexe QRS aberant condus sau chiar pot să nu fie urmate de un complex QRS (ESA neconduse). În general, cu cât este mai scurt intervalul de la ultima undă QRS la unda P, cu atât este mai lung intervalul PR de după ESA. În comparaţie cu ESV, ESA sunt mult mai rar urmate de o pauză integral compensatorie (vezi mai jos). ESA sunt frecvente la persoanele normale, dar pot apare şi în o varietate de situaţii, cum ar fi infecţiile, inflamaţia, ischemia miocardică,stresul psihologic, fumat sau consumul de alcool sau cofeină. ESA pot precede o tahicardie supraventriculară susţinută. Nu necesită tratament, cu excepţia situaţiilor în care sunt simptomatice sau precipită tahiaritmii.

In *flutter-ul atrial*, frecvenţa atrială este de obicei de 250-350 bătăi/minut. Cel mai adesea, frecvenţa ventriculară este jumătatea celei atriale. În cazul în care blocul AV este mai mare de 2:1 în absenţa unor medicamente, este probabilă conducerea anormală la nivelul joncţiunii AV. La copiii cu sindrom de preexcitaţie sau la pacienţii cu hipertiroidism, poate apare câteodată conducere AV 1:1. Frecvenţa atrială poate fi redusă până la nivelul de 200 bătăi/minut prin medicamente cum ar fi chinidina, procainamida sau disopiramida, ceea ce creşte riscul unei conduceri de 1:1. Activitatea atrială induce unde electrocardiografice foarte sugestive (unde F), cu forma unor dinţi de fierăstrău regulaţi, fără ca între ele să apară vreun interval izoelectric. De obicei, undele F sunt inversate în conducerile 2, 3 şi aVF. Răspunsul ventricular la flutter-ul atrial poate fi neregulat, în general de tip Wenckebach, sau regulat. Flutter-ul atrial cronic se asociază de obicei cu cardiopatii organice, deşi flutter-ul atrial paroxistic poate apare şi în absenţa acestora. Principalele etiologii sunt reprezentate de tirotoxicoză, alcoolism sau pericardită. La pacienţii cu flutter atrial, emboliile sistemice sunt mai rare comparativ cu fibrilaţia atrială, probabil din cauza existenţei contracţiilor atriale. Masajul sinusului carotidian poate scădea răspunsul ventricular, dar nu sopează tahicardia. Cardioversia (<50 joules) restaurează de obicei ritmul sinusal. În cazul în care urmează fibrilaţia, poate fi necesar un al doilea şoc, la o energie superioară. Şi electrostimularea atrială rapidă stopează fluter-ul atrial, deşi unii pacienţi dezvoltă fibrilaţie atrială în loc să treacă în ritm sinusal; trebuie totuşi reamintit că, în cazul fibrilaţiei atriale, răspunsul ventricular este mai uşor de controlat.

Răspunsul ventricular la flutter-ul atrial poate fi încetinit de verapamil, beta blocante sau digitală administrate intravenos; în rare cazuri, acestea pot restaura ritmul sinusal. La unii pacienţi, flutter-ul poate fi întrerupt de medicamente antiaritmice din clasa I (chinidină, procainamidă sau disopiramidă) sau din clasa III (sotalol sau amiodaronă în doze mici); acestea sunt utile şi în prevenirea recurenţelor. Aceste medicamente nu trebuie administrate decât cu condiţia ca anterior să se fi realizat un bloc AV, întrucât încetinirea ritmului flutter-ului atrial, combinată cu efectele vagolitice ale disopiramidei sau chinidinei pot determina o conducere de 1:1. Ablaţia circuitului flutter-ului atrial este foarte eficientă în cazul flutter-ului atrial tipic dacă acesta nu se asociază cu fibrilaţia atrială.

Fibrilaţia atrială se caracterizează prin dezorganizarea totală a activităţii atriale fără să existe nici un fel de contracţie atrială eficientă. EKG indică ondulaţii mici, neregulate, de amplitudine variabilă. De obicei, răspunsul ventricular este neregulat, cu o frecvenţă de 100-160 bătăi/minut la pacienţii netrataţi cu conducere AV normală. La pacienţii cu fibrilaţie atrială, tratamentul farmacologic scade mai uşor frecvenţa ventriculară decât la cei cu flutter atrial, întrucât marele număr de impulsuri care ajung la nivelul nodului AV face ca mai puţine dintre acestea să ajungă la ventriculi. Fibrilaţia atrială cronică este de obicei asociată cu o cardiopatie subiacentă, în timp ce fibrilaţia atrială paroxistică poate apare şi pe cord aparent indemn. Fibrilaţia atrială este de obicei determinată de cardiopatiile reumatismale (mai ales cele cu interesare a valvei mitrale), cardiomiopatie, cardiopatie hipertensivă, embolie pulmonară, pericardită, cardiopatie coronariană, tirotoxicoză sau insuficienţă cardiacă de orice etiologie. Episoadele de fibrilaţie atrială pot decompensa pacienţii cu funcţie ventriculară la limită, mai ales cei cu stenoză mitrală sau aortică. Pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică prezintă un risc mai mare de apariţie a emboliilor sistemice, mai ales în situaţia în care coexistă şi stenoza mitrală. Diametrul atrial stâng tinde să fie mai mic la pacienţii cu fibrilaţie atrială paroxistică sau la cei la care fibrilaţia atrială este uşor reversibilă prin cardioversie. Examenul fizic al pacienţilor cu fibrilaţie atrială indică variaţia intensităţii primului zgomot cardiac, absenţa undelor a la nivelul pulsului venos jugular şi un ritm ventricular neregulat. La frecvenţe ventriculare rapide poate apare un deficit de puls; aceasta înseamnă că alura ventriculară auscultată la nivelul apexului depăşeşte frecvenţa pulsului radial din cauza incapacităţii multor contracţii ventriculare de a genera un puls periferic palpabil. Deşi fibrilaţia atrială cu un răspuns ventricular rapid poate părea câteodată regulată, este întotdeauna neregulată atunci când măsurarea este atentă. Regularizarea ritmului ventricular la pacienţii cu fibrilaţie atrială trebuie să sugereze trecerea în ritm sinusal, flutter atrial, ritm joncţional sau tahicardie ventriculară (ultimele două pot fi manifestări ale intoxicaţiei digitalice). Este important să se corecteze orice cauză de precipitare a fibrilaţiei atriale, cum ar fi tirotoxicoza, stenoza mitrală, embolia pulmonară sau pericardita. Dacă debutul fibrilaţiei atriale se asociază cu decompensare cardiacă, cadioversia externă trebuie aplicată (de obicei este nevoie de 100-200 joules). În absenţa decompensării, pacientul trebuie tratat cu digitalice, beta blocante sau diltiazem în scopul menţinerii frecvenţei ventriculare la 60-80 bătăi/minut, fără să

se depăşească 100 bătăi/minut la eforturi mici. Chinidina sau oricare altul dintre medicamentele antiaritmice din clasa I, ca şi cele din clasa III (sotalol sau amiodaronă) pot fi utile pentru conversia fibrilaţiei atriale la ritm sinusal sau pentru menţinerea ritmului sinusal odată ce acesta a fost reinstalat prin cardioversie electrică. Riscurile tratamentului farmacologic de lungă durată trebuie puse în balanţă cu potenţialul beneficiu de menţinere a ritmului sinusal. Pacienţii cu fibrilaţie atrială cu durată de sub 12 luni sau fără dilatare marcată a atriului stâng au o mai mare şansă de a rămâne în ritm sinusal după cardioversie. Anticoagularea este obligatoriu a fi realizată anterior cardioversiei electrice la pacienţii cu risc mare (de exemplu, cei cu stenoză mitrală, anamneză de embolie sistemică, proteză de valvă mitrală sau cardiomegalie) şi este probabil indicată la toţi pacienţii cu fibrilaţie atrială de peste o săptămână. Medicaţia antiaritmică se introduce cu 2-3 săptămâni înaintea cardioversiei şi se continuă 2-4 săptămâni după aceasta. În cazul în care întreruperea fibrilaţiei atriale este urgentă, trebuie stabilită inexistenţa unui trombus în interiorul auriculului stâng prin intermediul unei EKG obţinute prin sondă endoesofagiană. Pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică sau cu epioade de fibrilaţie atrială paroxistică apărute în pofida tratamentului medicamentos prezintă un risc crescut de accident vascular cerebral embolic, mai ales dacă coexistă o cardiopatie. Aceşti pacienţi trebuie să primească warfarină (*international normalized ratio* [INR] 2,0-3,0) în cazul în care nu există contraindicaţii sau cel puţin aspirină. Electrostimularea atrială rapidă nu întrerupe fibrilaţia atrială.

În *tahicardia atrială cu bloc AV*, frecvenţa atrială este de obicei 150-200 bătăi/minut, în condiţile în care există un grad variabil de conducere AV. Acest ritm este determinat adeseori de intoxicaţia digitalică şi apare mai frecvent la pacienţii cu cardiopatie organică severă, cum ar fi cardiopatia coronariană, cordul pulmonar sau intoxicaţia digitalică. Spre deosebire de flutter-ul atrial, între undele P se observă intervale izoelectrice. La pacienţii cu suspiciune de intoxicaţie digitalică, masajul cardiac trebuie efectuat cu prudenţă. În cazul în care pacientul nu primeşte cardiotonice, ritmul se poate trata cu digitală în scopul încetinirii răspunsului ventricular şi trebuie adăugaţi agenţi din clasele I sau III. În cazul în care aritmia apare la pacienţi digitalizaţi, intoxicaţia trebuie suspectată în primul rând. De obicei, răspunsul ventricular nu este rapid şi întreruperea digitalei este suficientă.

Tahicardia atrială haotică sau *multifocală* se caracterizează prin frecvenţe atriale de 100-130 bătăi/minut, cu o variaţie marcată a morfologiei undelor P şi intervale PP neregulate. Apare de obicei la pacienţi cu boală pulmonară şi la diabetici sau la vârstnici care, eventual, pot dezvolta fibrilaţie atrială. De obicei, digitala nu este eficientă în tratamentul acestei aritmii, spre deosebire de verapamil. Tratamentul este orientat către boala de fond.

Tulburările de ritm ale joncţiunii atrioventriculare

În cazul în care *pacemaker*-ele suprajoncţionale îşi încetează activitatea, apare un ritm de scăpare joncţională cu o frecvenţă de 35-60 bătăi/minut. Ritmul de scăpare joncţională este de obicei regulat, însă frecvenţa lui poate creşte progresiv din momentul în care apare ritmul de scăpare (fenomen de "încălzire", *warm-up phenomenon*). Ritmul joncţional se poate asocia cu undă P retrogradă pentru fiecare complex QRS sau poate exista disociaţie atrioventriculară.

Extrasistolele (complexele prematur) joncţionale îşi au originea la nivelul joncţiunii atrioventriculare. De obicei, există undă P retrogradă, dar aceasta poate fi mascată de unda P sinusală. De obicei, nu necesită tratament. Un ritm joncţional regulat cu o frecvenţă de peste 60 bătăi/minut (de regulă, între 70-130 bătăi/minut) este considerat ritm joncţional accelerat sau *tahicardie joncţională atrioventriculară neparoxistică*.-Debutul şi încetarea progresive justifică termenul de *neparoxistică* şi poate însemna că mecanismul tahicardiei este reprezentat de creşterea automatismului. Poate exista activare retrogradă a atriilor sau disociaţie AV. Tahicardia joncţională AV neparoxistică apare mai frecvent la pacienţii cu boli cardiace, cum ar fi infarctul miocardic inferior, miocardita şi cardita reumatismală, sau după chirurgie pe cord deschis. Cea mai frecventă cauză este supradozarea digitalică. Tratamentul se adresează etiologiei.

Tahicardiile paroxistice supraventriculare (TPSV) sunt tahicardii regulate care apar şi se termină brusc. Pot apare prin diverse mecanisme, cel mai frecvent fiind reintrarea la nivelului nodului AV (aproximativ 60% din cazuri) şi reintrarea AV printr-o cale accesorie (aproximativ 30% din cazuri). Reintrarea la nivelul nodului sinusal, reintrarea intraatrială şi tahicardiile atriale prin automatism sunt răspunzătoare pentru restul de TPSV.

Reintrarea la nivelul nodului AV este caracterizată prin complexe înguste (dacă nu există conducere aberantă), debut şi sfârşit brusc şi frecvenţă regulată, de obicei între 150-250 bătăi/minut. Masajul sinusului carotidian poate determina scăderea uşoară a ritmului tahicardiei sau terminarea bruscă a acesteia. Reintrarea la nivelul nodului AV apare de obicei la pacienţi fără boli cardiace organice. Simptomele variază în funcţie de frecvenţa tahicardiei şi de prezenţa bolii cardiace organice subiacente. La unii pacienţi, repausul, încurajarea, liniştirea şi sedarea pacientului pot întrerupe criza. Manevrele vagale, cum ar fi manevra Valsalva sau masajul sinusului carotidian pot întrerupe tahicardia şi trebuie repetate după fiecare intervenţie farmacologică. Adenozina iv, 6-12 mg, sau verapamilul 5-10 mg întrerup reintrarea nodală AV în peste 95% din cazuri şi reprezintă tratamentul de elecţie dacă manevrele vagale nu dau rezultate. Dacă pacientul prezintă alterare hemodinamică, se recomandă cardioversia electrică cu curent direct şi energii scăzute. Digoxinul, beta blocantele, verapamilul şi diltiazemul sunt medicamentele de elecţie pentru tratamentul cronic iniţial, iar antiaritmicele de tip IA, IC sau III sunt eficiente în cazurile rezistente. La pacienţii la care medicamentele sunt ineficiente sau determină intoleranţă, sau la cei care preferă să evite tratamentul medicamentos pe termen lung, trebuie luată în considerare ablaţia selectivă prin cateter a căii nodale AV lente sau rapide.

Tahicardia paroxistică supraventriculară se poate produce prin reintrare, pe o cale accesorie retrogradă ascunsă. Prezenţa căii accesorii nu este evidentă în cazul ritmului sinusal, deoarece nu există conducere anterogradă pe calea accesorie; din acest motiv, sindromul Wolff-Parkinson-White nu este evidenţiabil pe EKG. Cu toarte acestea, mecanismul tahicardiei este similar celui care apare la majoritatea pacienţilor cu sindrom Wolff-Parkinson-White, şi anume

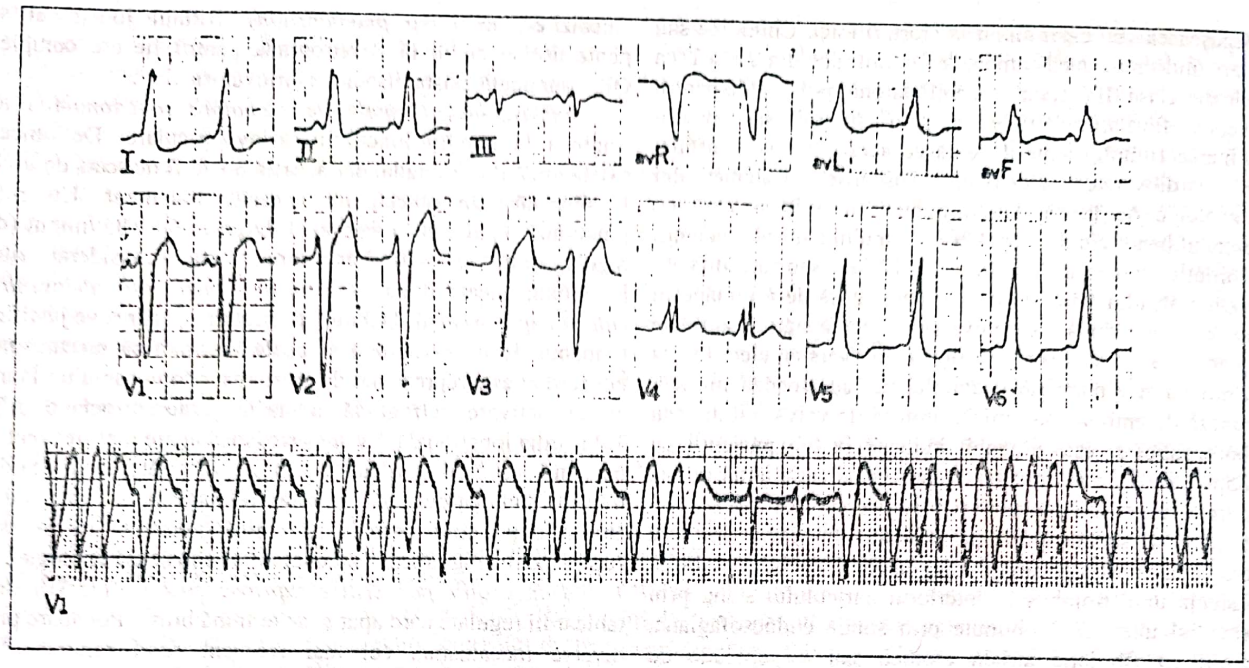


Figura 8-5

Sindromul de preexcitație este evidențiabil pe traseul EKG cu 12 derivații (interval PR scurt, QRS larg, undă delta). În timpul fibrilației atriale, frecvența ventriculară este extrem de rapidă, ajungând uneori la 350 bătăi/minut. Neregularitatea marcată a lungimii ciclurilor, complexele QRS largi intercalate cu complexe QRS normale și frecvența foarte rapidă sugerează diagnosticul de fibrilație atrială și cale accesorie AV.

conducere anterogradă prin nodul AV și conducere retrogradă prin calea accesorie. Întrucât timpul necesar impulsului pentru a traversa țesutul ventricular până la calea accesorie și înapoi la atriu este destul de lung, unda P retrogradă în această formă de tahicardie apare după complexul QRS, de obicei în segmentul ST sau la începutul undei T. Spre deosebire de această situație, pacienții cu tahicardii prin reintrare la nivelul nodului AV au de obicei unda P suprapusă peste sau imediat după complexul QRS, chiar dacă intervale de conducere mai lungi pot apare și în reintrarea nodală AV. Frecvența tahicardiei tinde să fie mai mare decât în cazul reintrării la nivelul nodului AV (≥200 bătăi/min), deși există un larg interval de suprapunere. Manevrele vagale, adenozina, verapamilul și diltiazemul sunt deosebit de eficiente pentru întreruperea promptă a tahicardiei. Tratamentul cronic implică adeseori combinații de medicamente care prelungesc conducerea și refractibilitatea la nivelul căii accesorii (de exemplu, chinidina sau flecainida) și medicamente care încetinesc conducerea la nivelul nodului AV. Ablația prin cateter a căii accesorii este o alternativă terapeutică excelentă.

Sindroamele de preexcitație (Figura 8-5).

În sindroamele de preexcitație, activarea ventriculară se realizează nu numai prin sistemul normal de conducere AV, ci și pe conexiuni sau căi accesorii AV anormale, cu conducere mai rapidă. Există mai multe tipuri de legături AV anormale; cel mai frecvent este sindromul Wolff-Parkinson-White, în cadrul căruia există o cale accesorie care leagă atriile de ventriculi, scurtcircuitând sistemul normal de conducere AV. Ca urmare, o parte a miocardului ventricular este activată prin intermediul căii accesorii, înainte ca restul miocardului ventricular să fie activat pe calea normală de conducere AV, astfel încât complexul QRS rezultă din fuziunea activării miocardului pe fiecare din cele două căi, normală și accesorie. Din această cauză, intervalul PR este de regulă mai scurt (< 0,12 secunde), iar durata QRS este mai lungă (> 0,12 secunde). Unda inițială a complexului QRS care apare ca urmare a preexcitației ventriculare se numește undă delta. Deși sindromul Wolff-Parkinson-White a fost clasificat în tipul A (undă delta pozitivă în V1 și V6) și tipul B (undă delta negativă în V1 și pozitivă în V6), această împărțire reprezintă o suprasimplificare a numeroaselor variante EKG produse de diferitele căi accesorii AV și nu este foarte utilă clinic. Căile accesorii AV pot fi localizate oriunde la limita dintre atrii și ventriculi, pe partea dreaptă sau pe cea stângă sau de-a lungul septului și uneori sunt multiple.

Cea mai frecventă aritmie determinată de căile accesorii atrioventriculare se numește tahicardie reciprocă *ortodromică*: calea anterogradă a circuitului de reintrare este nodul AV, iar calea retrogradă este reprezentată de calea accesorie. Tahicardia *antidromică*, mai rară, utilizează calea accesorie pentru conducerea anterogradă și nodul AV pentru conducere retrogradă. În varietatea ortodromică, complexele QRS sunt fie normale, fie prezintă bloc funcțional de ramură stângă sau dreaptă. În varietatea antidromică, complexele QRS sunt determinate integral de preexcitație și apar ca complexe QRS largi, bizare. Complexe QRS similare prin preexcitație pot apare atunci când o tahiaritmie atrială (de exemplu, fibrilația atrială) duce la un răspuns ventricular extrem de rapid prin intermediul căii accesorii AV. Majoritatea adulților cu sindrom de preexcitație nu prezintă afecțiuni organice ale inimii, deși în boala Ebstein există o incidență crescută a sindroamelor de preexcitație.

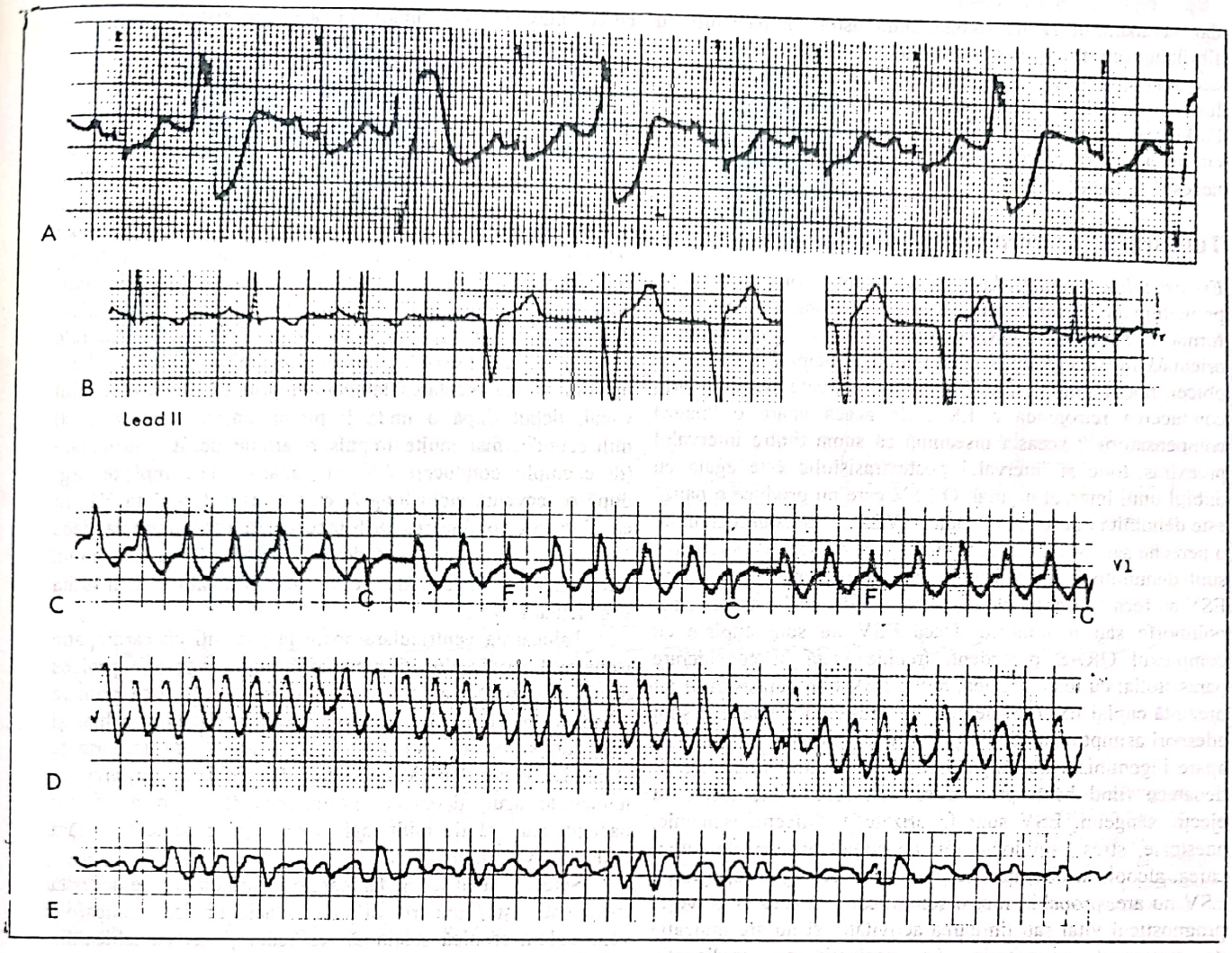


Figura 8-6

A. Extrasistole ventriculare polimorfe. Fiecare bătaie sinusală este urmată de un complex ventricular prematur care are două componente, unul predominant pozitiv şi celălalt predominant negativ. *B.* Ritm idioventricular accelerat. Frecvenţa sinusală scade uşor şi permite scăparea ritmului idioventricular. Apare o bătaie de fuziune cu interval PR scurt. În consecinţă, nodul sinusal recapătă controlul asupra ritmului ventricular. *C.* Tahicardie ventriculară. Se observă tahicardie regulată cu complexe largi. Nu se observă unde P. Complexele notate cu C şi F reprezintă probabil capturi şi fuziuni care confirmă originea ventriculară a aritmiei. *D.* Flutter ventricular. Depolarizarea şi repolarizarea ventriculară apar ca o curbă sinusoidă cu oscilaţii regulate. Complexul QRS nu poate fi distins de segmentul ST sau unda T. *E.* Fibrilaţie ventriculară. Linia izoelectrică este neregulată, ondulată, ilustrând dezorganizarea activităţii electrice ventriculare.

Moartea subită survine rareori, mai ales la pacienţii cu fibrilaţie atrială şi răspuns ventricular rapid sau la cei cu anomalii cardiace congenitale asociate. Pacienţii care prezintă episoade frecvente de tahiaritmie şi/sau la care aritmiile produc simptomatologie semnificativă trebuie trataţi. Medicamentele care prelungesc perioada refractară a căii accesorii (chinidina, procainamida, disopiramida şi flecainida) sau a nodului AV (digitala, varapamilul şi propranololul) pot fi eficiente în tratamentul tahicardiei reciproce; tratamentul pe termen lung se poate face cu câte un medicament din fiecare grup sau cu medicamente care combină cele două acţiuni (propafenonă, sotalol sau amiodaronă). Medicamentele care prelungesc perioada refractară a căii accesorii produc încetinirea frecvenţei ventriculare în cursul flutterului sau al fibrilaţiei atriale. Datorită faptului că digitalei i s-a descris un efect de scurtare a perioadei refractare a căii accesorii şi de accelerare a răspunsului ventricular la unii pacienţi cu fibrilaţie atrială, este recomandabil a nu se utiliza digitala ca medicament unic la pacienţii cu sindrom Wolff-Parkinson-White. Lidocaina şi verapamilul administrat iv par de asemenea să crească răspunsul ventricular în timpul fibrilaţiei atriale la unii pacienţi cu sindrom Wolff-Parkinson-White. Se poate încerca întreruperea unui episod de tahicardie reciprocă ortodromică după schema prezentată la reintrarea nodală AV,

dar verapamilul iv nu trebuie administrat la pacienții cu fibrilație sau flutter atrial. Ablația prin cateterizare a căii accesorii este foarte eficientă și lipsită de riscuri; ea trebuie luată în consi-derare la orice pacient cu sindrom Wolff-Parkinson-White și aritmii simptomatice. În general, pacienții cu undă delta pe EKG, dar fără istoric de tahicardii, nu necesită tratament.

Tulburările de ritm ventriculare (Figura 8-6)

Extrasistolele ventriculare (ES) sunt complexe QRS premature de formă bizară și durată prelungită, diferite ca formă de complexele QRS dominante. Unda T este mare și orientată în direcția opusă deflexiunii principale a QRS. De obicei, nodul sinusal și atriile nu sunt activate prematur prin conducerea retrogradă a ESV, de aceea apare o "pauză compensatorie"; aceasta înseamnă că suma dintre intervalul preextrasistolic și intervalul postextrasistolic este egală cu dublul unui interval normal. O ESV care nu produce o pauză este denumită interpolată. Două ESV succesive sunt denumite o pereche sau un cuplet, iar trei sau mai multe ESV succesive sunt denumite în mod arbitrar tahicardie ventriculară. Dacă ESV au forme diferite, ele se numesc multifocale, multiforme, polimorfe sau pleiomorfe. Dacă ESV nu sunt cuplate cu complexul QRAS precedent, trebuie luată în considerare parasistolia; cu toate acestea, multe ESV non-parasistolice nu prezintă cuplaj fix. Prevalența ESV crește cu vârsta. Ele sunt adeseori asimptomatice, dar pot determina palpitații sau, dacă apare bigeminism de lungă durată, pot induce hipotensiune, deoarece fiind bătăi premature, sunt relativ ineficiente în ejecția sângelui. ESV sunt favorizate de infecții. ischemie, anestezie, stres psihologic sau consumul excesiv de tutun, cafea, alcool. În absența unei boli cardiace organice, apariția ESV nu are, probabil, nici o semnificație în ceea ce privește prognosticul vital sau limitarea activității, și nu are indicație de tratament antiaritmic. La pacienții cu cardiopatie coronariană, cardiomiopatie hipertrofică sau prolaps de valvă mitrală, prezența ESV semnalează un risc crescut de deces de cauză cardiacă; cu toate acestea, nu s-a demonstat că tratamentul ESV scade frecvența morții subite. Dacă este indicat tratamentul medicamentos (de regulă doar la pacienții simptomatici), xilina se poate utiliza în situațiile acute, iar pentru tratamentul cronic, se poate folosi oricare dintre antiaritmicele de tip I sau III.

Tahicardia ventriculară este considerată apariția a trei sau mai multe ESV ventriculare cu o frecvență mai mare de 100/minut. În acest caz, complexele QRS au de obicei durată mai mare și formă bizară, iar vectorii ST și T sunt în opoziție cu deflexiunea principală a QRS. Activitatea atrială poate fi independentă de activitatea ventriculară (disociație AV), sau se poate produce activarea retrogradă a atriilor dinspre ventriculi (asociație ventriculo-atrială). Forma complexelor QRS poate fi uniformă sau variabilă. Diferențierea dintre tahicardia ventriculară susținută și cea nesusținută este oarecum arbitrară, dar utilă clinic; unul dintre criterii este acela că tahicardia ventriculară susținută durează cel puțin 30 secunde sau necesită o intervenție pentru a fi întreruptă înainte de 30 secunde din cauza decompensării hemodinamice.

Diferențierea EKG între tahicardia supraventriculară cu conducere intraventriculară anormală și tahicardia ventriculară poate fi dificilă. Tahicardia supraventriculară se poate asocia cu complexe QRS prelungite în cazul preexistenței unui bloc de ramură, în cazul conducerii aberante sau în cazul conducerii printr-o cale accesorie. Atunci când apare fuziunea sau captura complexelor QRS în cursul unei tahicardii cu complexe largi (complexe înguste care sunt fie parțial [fuziune] fie total [captură] produse de activarea provenită de la o sursă supraventriculară), se poate presupune originea ventriculară a tahicardiei. Disociația AV, care uneori necesită înregistrări esofagiene sau intracardiace pentru determinarea activității atriale, este mult mai caracteristică pentru tahicardia ventriculară decât pentru cea supraventriculară. În orice caz, doar aproximativ 50% dintre tahicardiile ventriculare demonstrează disociație AV complexă. În plus, următoarele caracteristici pledează pentru originea supraventriculară: încetinirea sau încetarea tahicardiei prin creșterea tonusului vagal, debut după o undă P prematură, interval RP≤100 milisecunde, mai multe impulsuri atriale decât ventriculare (de exemplu, conducere AV 2:1), apariția de complexe largi după o secvență ciclu lung / scurt și aspect rsR' în V1. În cazul în care conducerea QRS precedentă a fost normală, dacă în timpul tahicardiei există deviație axială stângă sau durata QRS ≥140 milisecunde, este mai probabilă tahicardia ventriculară.

Tahicardia ventriculară apare la pacienți cu cardiopatie ischemică, cardiomiopatii hipertrofice sau congestive, prolaps de valvă mitrală, valvulopatii sau tulburări electrice primare (absența unei boli cardiace organice identificabile). Chiar și episoade scurte de tahicardie ventriculară sunt importante atunci când apar în perioada tardivă de spitalizare a infarctului miocardic acut, deoarece mortalitatea la 1 an a acestor pacienți pare să fie mult mai mare decât a pacienților fără tahicardie ventriculară.

Selecția cazurilor de tahicardie ventriculară care necesită tratament este uneori dificilă. Pacienții cu tahicardie ventriculară cronică susținută recurentă și cei cu tahicardie ventriculară nesusținută simptomatică trebuie tratați.

Necesitatea tratamentului la pacienții cu tahicardie ventriculară nesusținută asimptomatică este controversată. Tratamentul acut al tahicardiei ventriculare este început cu lidocaină intravenos; dacă aceasta nu este eficientă, se poate utiliza procainamidă, tosilat de bretilium sau amiodaronă intravenos. Dacă apare hipotensiune, șoc, angină, insuficiență cardiacă congestivă sau semne de hipoperfizie cerebrală, episodul trebuie stopat prompt prin electroconversie cardiacă, începând cu energii foarte mici (10-50 joules) sincronizat cu complexele QRS. Cardioversia cu curent direct a tahicardiei ventriculare induse de digitală poate fi riscantă, dar este uneori necesară. Dacă tahicardia ventriculară este recurentă în ciuda tratamentului medicamentos, pacingul poate uneori să fie eficient pentru întreruperea acesteia. Înainte de instituirea tratamentului medicamentos, trebuie identificați și corectați eventualii factori reversibili de întreținere ai aritmiei, de exemplu, tulburările metabolice, hipoxia, excesul de digitală, insuficiența cardiacă congestivă. Medicamentele eficiente pentru tratamentul cronic sunt chinidina, procainamida, disopiramida, mexiletinul, sotalolul și amiodarona. De obicei, fenitoina nu este eficientă decât în cazurile de toxicitate digitalică, iar propranololul, doar în cazurile de tahicardii ventriculare produse de ischemie sau de stimulare catecolaminică.

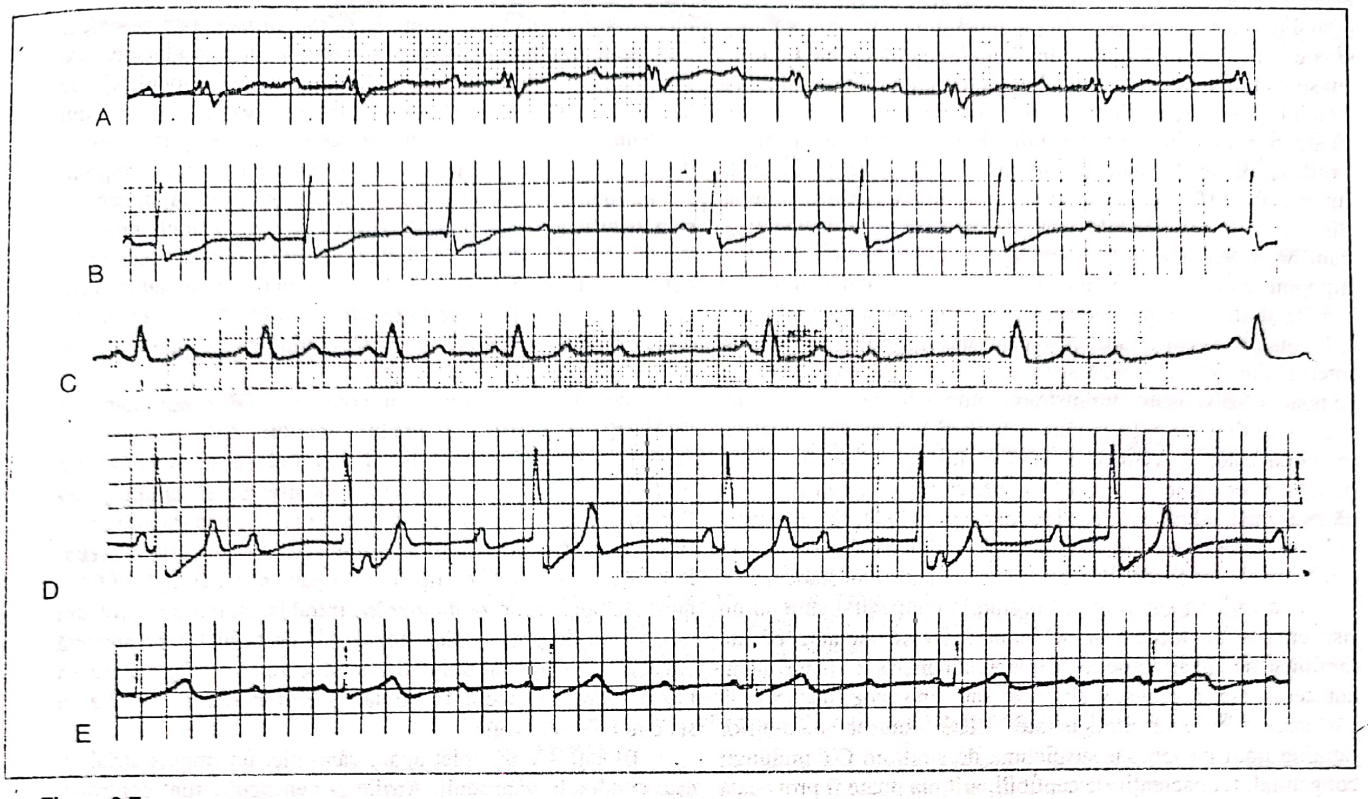


Figura 8-7

A. Bloc AV de gradul întâi. Intervalul PR este prelungit. B. Bloc AV de gradul al doilea tip I (Wenckebach), caracterizat prin alungirea progresivă a intervalului PR până când apare o undă P necondusă. În cazul în care complexele QRS sunt normale, acest tip de bloc este aproape întotdeauna localizat la nivelul nodului AV. C. Bloc AV de gradul al doilea tip II. În această înregistrare a derivației DI, apare bloc de ramură stângă. Există blocarea bruscă a conducerii AV, fără prelungirea anterioară a PR. D. Bloc AV de gradul al treilea (complet) dobândit. Există disociație AV completă datorită blocului AV complet. Atriile şi ventriculii se află sub controlul unor pacemaker-e diferite, nodul sinusal şi, respectiv, ritmul de scăpare idioventricular. E. Bloc AV de gradul al treilea (complet) congenital la un adult tânăr, localizat la nivelul nodului AV. Complexele QRS sunt normale.

Amiodarona este mult utilizată la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, datorită eficienței ridicate şi datorită potențialului proaritmogen al celorlalte medicamente. Uneori, este necesară combinarea mai multor medicamente. La pacienții cu tahicardie ventriculară refractară la tratamentul medical, trebuie luate în considerare implantarea de cardiovertor-defibrilator, ablația prin cateter sau tratamentul chirurgical.

Ritmul idioventricular accelerat semnifică formarea impulsului la nivelul ventriculilor, cu o frecvență de aproximativ 60-110 bătăi/minut. Deseori, există o competiție cu nodul sinusal pentru controlul inimii, apărând astfel complexe de fuziune şi captură. Debutul aritmiei este de obicei progresiv (neparoxistic), iar mecanismul este presupus a fi creşterea automatismului. Precipitarea aritmiilor ventriculare mai rapide este rară. Ritmul idioventricular accelerat apare de obicei la pacienți cu infarct miocardic acut sau intoxicație digitalică şi nu necesită tratament. Dacă însă devine simptomatic sau duce la precipitarea unor aritmii maligne, tratamentul se face după cum a fost precizat anterior. Deseori, creşterea ritmului sinusal cu atropină sau pacing atrial suprimă ritmul idioventricular accelerat.

Fibrilația ventriculară nu permite circulația sângelui şi este de regulă fatală în 3-5 minute, dacă nu se opreşte. Fibrilația ventriculară este caracterizată de prezența pe EKG a unor unde neregulate cu forme şi amplitudini diferite, fără complexe QRS, segmente ST sau unde T distincte. *Flutterul ventricular* apare ca o curbă sinusoidală cu oscilații mari, regulate, cu o frecvență de 150-300/minut. Fibrilația ventriculară apare în situații diverse, cum ar fi cardiopatia coronariană, administrarea de agenți antiaritmici, hipoxia, ischemia, fibrilația atrială cu răspuns ventricular rapid din sindroamele de preexcitație, şocul electric accidental şi cardioversia incorectă. Majoritatea pacienților resuscitați pentru stop cardiac extraspitalicesc au fibrilație atrială, deseori fără infarct miocardic acut. Tratamentul constă în aplicarea imediată a şocurilor electrice nesincronizate cu curent direct de 200-400 joules. Dacă fibrilația ventriculară durează de mai mult de câteva minute, corectarea tulburărilor metabolice poate ajuta la realizarea conversiei electrice, însă aplicarea şocurilor electrice nu trebuie amânată până după corectarea hipoxiei sau acidozei. După stoparea fibrilației ventriculare, trebuie inițiat tratamentul medicamentos de prevenire a recurenței acesteia (de exemplu, lidocaină). Fibrilația ventriculară nu se rezolvă spontan niciodată şi este letală dacă nu se aplică cardioversia electrică.

Sindromul QT lung

Termenul *torsada vârfurilor* semnifică o tahiaritmie ventriculară caracterizată prin complexe QRS de amplitudine

variabilă care par să se roteze în jurul liniei izoelectrice, care apare în condițiile unui interval QT prelungit. Deseori, episoadele de torsada vârfurilor se termină spontan, dar pot precipita apariția fibrilației ventriculare. Sindromul QT lung poate fi congenital sau dobândit. Forma dobândită poate fi produsă de orice medicament antiaritmic care prelungește intervalul QT (de exemplu, chinidina, procainamida, disopiramida sau sotalolul) sau de medicamente psihoactive, cum ar fi fenotiazinele și antidepresivele triciclice. În plus, hipopotasemia și hipomagneziemia, alimentația proteică lichidă și alte tulburări metabolice se pot asocia cu sindromul QT lung. Agenții antiaritmici care produc prelungirea intervalului QT agravează aritmia. Deseori, torsada vârfurilor se poate rezolva prin administrarea intravenoasă de magneziu, 1-2 mg în timp de 5-10 minute. Pacingul ventricular sau atrial temporar este, de asemenea, eficient în suprimarea acceselor de tahicardie polimorfă. Până la aplicarea pacingului, se pare că este utilă administrarea de isoproterenol. Dacă tahicardia polimorfă are aspect de torsadă a vârfurilor dar intervalul QT este normal, pot fi administrați agenții antiaritmici standard.

Pacienții cu sindrom QT prelungit congenital care au un risc crescut de moarte subită sunt cei care au antecedente familiale de moarte subită la vârste tinere și cei care au în antecedentele personale sincope sau episoade de torsada vârfurilor. Trebuie înregistrate EKG tuturor membrilor familiei unui pacient cu suspiciune de sindrom QT prelungit congenital. La pacienții susceptibili, aritmia poate fi provocată de stimuli auditivi, stress psihic sau efort. Pacienții cu sindrom QT prelungit idiopatic dar fără sincope, aritmii ventriculare complexe sau istoric familial de moarte subită nu necesită tratament. La pacienții asimptomatici cu aritmii ventriculare complexe sau istoric familial de moarte subită, se recomandă tratamentul beta blocant în dozele maxime tolerate. La pacienții cu sincope, se administrează beta blocante în dozele maxime tolerate în combinație cu fenitoin sau fenobarbital. La pacienții care continuă să prezinte sincope sub tratamentul medicamentos, este eficientă ganglionectomia simpatică cervicotoracică stângă, deoarece dezechilibrul simpatic pare a fi important în patogenia sindromului. La pacienții care continuă să prezinte tahiaritmii ventriculare în ciuda acestor tratamente, este indicat ICD.

Tulburările de conducere (Figura 8-7)

Blocurile cardiace sunt tulburări în conducerea impulsului și ele trebuie diferențiate de interferență, care este un fenomen normal ce reprezintă blocarea conducerii impulsului în perioada refractară determinată de impulsul precedent. Blocarea conducerii impulsurilor poate avea loc în orice zonă a inimii, blocurile putând fi localizate electrocardiografic ca fiind la nivelul nodului AV, fasciculului His sau ramurilor acestuia. În *blocul AV de gradul întâi*, timpul de conducere la nivelul nodului AV este prelungit (interval PR ≥ 0,20 secunde), dar toate impulsurile sunt conduse. *Blocul AV de gradul al doilea* are două forme: *tipul I* (Wenckebach) se caracterizează prin creșterea progresivă a duratei intervalului PR până în momentul în care unda P nu mai este condusă. *Tipul II* se manifestă prin blocarea ocazională sau repetitivă a undei P, fără alungirea prealabilă a intervalului PR. Blocul AV de gradul al doilea de tip II precede deseori apariția sincopei Adams-Stokes și a blocului AV complet, în timp ce blocul AV de tip I cu complexe QRS normale este de obicei benign și nu evoluează spre tulburări de conducere AV severe. La pacienții cu infarct miocardic acut, blocul AV de tip I însoțește de regulă infarctul inferior, este tranzitor și nu necesită pacing temporar, în timp ce blocul de tip II însoțește de regulă infarctul anterior, poate necesita pacing temporar sau permanent și este asociat cu mortalitate ridicată, în general prin insuficiență de pompă. Blocul AV de gradul întâi sau blocul AV de gradul al doilea de tip I poate apare și la persoane tinere sănătoase, mai ales la atleți. Orice medicament care afectează conducerea la nivelul nodului AV (de exemplu, digitala, beta blocantele sau verapamilul) poate produce bloc AV de gradul întâi sau al doilea.

Blocul AV de tip I cu complexe QRS normale este localizat de obicei la nivelul nodului AV proximal de fasciculul His. Blocul de tip II se asociază de obicei cu un bloc de ramură și este localizat la nivelul sistemului His-Purkinje. Blocul de tip I la un pacient cu bloc de ramură poate fi localizat fie la nivelul nodului AV, fie în sistemul His-Purkinje. Blocul AV de tip II la un pacient cu complexe QRS normale poate reprezenta un bloc intrahisian, dar mai probabil este vorba despre un bloc nodal AV de tipul I care prezintă creșteri mici ale timpului de conducere AV. De reținut că blocul AV 2:1 poate fi fie la nivelul nodului AV, fie în sistemul His-Purkinje.

Blocul AV complet apare când nici un impuls atrial nu este condus la ventriculi. Atriile și ventriculii sunt controlați de pacemakere independente, de aceea blocul AV complet este una din cauzele disociației AV. Ritmul ventricular este de obicei regulat. Dacă blocul AV se află la nivelul nodului AV (de exemplu, în cazul blocului AV congenital), complexele QRS au morfologie și durată normală, cu o frecvență de 40-60 pe minut și răspund la stimulii autonomi. Dacă blocul AV este localizat în sistemul His-Purkinje (de obicei dobândit), ritmul de scăpare are originea în ventriculi, complexele QRS sunt largi și au o frecvență mai mică, fiind mai puțin influențate de sistemul nervos autonom. Cauzele blocului AV complet sunt intervențiile chirurgicale, tulburările electrolitice, endocardita, tumorile, boala Chagas, nodulii reumatoizi, stenoza aortică calcificată, mixedemul, polimiozita, procesele infiltrative cum ar fi amiloidoza, sarcoidoza sau sclerodermia, toxicitatea medicamentoasă, cardiopatia coronariană și bolile degenerative. La copii, blocul AV este cel mai frecvent congenital și, de obicei, este asimptomatic; în unele cazuri însă poate deveni simptomatic, necesitând implantarea unui pacemaker. Indicațiile implantării de pacemaker sunt rezumate în Tabelul 8-6. Atropina (pentru blocul AV nodal) și isoproterenolul (pentru orice tip de bloc) pot fi utilizate temporar până la implantarea pacemaker-ului. Medicamentele nu pot fi utilizate pentru creșterea frecvenței cardiace mai mult de câteva ore până la câteva zile, fără a produce efecte adverse grave.

Termenul de *disociație atrioventriculară* descrie depolarizarea independentă a atriilor și ventriculilorDisociația atrioventriculară nu este o tulburare primară de ritm, ci este un "simptom" al unei tulburări de ritm produs prin unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme, care împiedică transmiterea normală a impulsurilor de la atrii la ventriculi:

1. Încetinirea ritmului pacemaker-ului dominant al inimii (de regulă, nodul sinusal), permițând scăparea impulsu-

TABELUL 8- 8 Etiologia sincopei

Etiologie	Caracteristici
Vasculară periferică sau circulatorie	
Sincopa vasovagală (mediată nervos)	Prodrom cu paloare, căscat, greaţă, diaforeză; precipitată de stress sau durere; apare când pacientul este în ortostatism, ameliorată de clinostatism; scăderea presiunii arteriale fără creşterea corespunzătoare a frecvenţei cardiace.
Sincopa de micţiune	Sincopă cu ocazia micţiunii (probabil vagală).
Sincopa de tuse	Sincopă cu ocazia unui acces paroxistic de tuse.
Sindromul sinusului carotidian hipersensibil	Răspunsuri vasodepresorii şi/sau cardioinhibitorii la masajul uşor al sinusului carotidian (vezi textul).
Medicamente	Antihipertensive, antidepresive triciclice, fenotiazine.
Hipovolemie	În ortostatism. Apare în hemoragii, vărsături abundente sau diaree, boală Addison.
Disfuncţie autonomă	În ortostatism. Apare în diabet,alcoolism, boala Parkinson, după boli severe prelungite.
Nervoasă centrală	
Cerebrovasculară	Atacurile ischemice tranzitorii şi accidentele vasculare cerebrale sunt cauze rare de sincopă; de regulă există anomalii neurologice asociate.
Convulsii	Uneori prezentă aura, contracţii ale extremităţilor, muşcarea limbii, incontinenţă urinară, confuzie postictală.
Metabolică	
Hipoglicemia	Confuzie, tahicardie, agitaţie înainte de sincopă; pacientul poate fi în tratament cu insulină.
Cardiacă	
Obstructivă	Sincopa apare frecvent la efort; semne fizice sugestive de stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, tamponadă cardiacă, mixom atrial, malfuncţia protezei valvulare, sindrom Eisenmenger, tetralogie Fallot, hipertensiune arterială pulmonară, stenoză pulmonară, embolie pulmonară masivă.
Aritmică	Sincopa apare brusc şi în orice poziţie; episoade de ameţeli şi palpitaţii; poate exista anamneză de boală cardiacă; cauza poate fi o tahi- sau bradiaritmie- de verificat pentru sindromul sinusului carotidian hipersensibil.

rilor dintr-un pacemaker latent. Aceasta este disociaţia AV prin deficitul pacemaker-ului principal şi adeseori este un fenomen normal, de exemplu, în bradicardiile sinuzale cu ritm de scăpare joncţional.

TABELUL 8- 9 Principalele cauze de moarte subită

Noncardiace
- Hemoragii în sistemul nervos central
- Embolie pulmonară masivă
- Supradozare medicamentoasă
- Hipoxie secundară unor boli pulmonare
- Disecţia sau ruptura aortei

Cardiace
- Tahicardia ventriculară
- Bradiaritmii, sindromul nodului sinusal bolnav (sick sinus sindrome)
- Stenoza aortică
- Tetralogia Fallot
- Tamponada pericardică
- Tumori cardiace
- Complicaţii ale endocarditei infecţioase
- Cardiomiopatia hipertrofică (aritmie sau obstrucţie)
- Ischemia miocardică
  - Ateroscleroza
  - Angina Prinzmetal
  - Arterita Kawasaki

2. Accelerarea ritmului unui pacemaker latent care preia astfel controlul asupra ventriculilor. Această creştere anormală a ratei de descărcare a unui pacemaker subsidiar mai lent este patologică, de exemplu, tahicardia joncţională sau ventriculară.
3. Blocarea joncţiunii AV care împiedică impulsurile formate cu o frecvenţă normală în pacemaker-ul dominant să ajungă la ventriculi, astfel încât aceştia se contractă sub controlul unui pacemaker subsidiar, de exemplu blocul AV complet cu ritm de scăpare ventricular.

Este important de reţinut că disociaţia AV nu este sinonimă cu blocul AV complet.

Sincopa (vezi şi Capitolul 114)

Sincopa reprezintă pierderea bruscă şi tranzitorie a conştienţei, de obicei datorită hipoperfuziei cerebrale tranzitorii. Presincopa este descrisă ca o senzaţie de ameţeală sau de slăbiciune, care dacă se prelungeşte, duce la pierderea conştienţei. La un anumit pacient pot apare ambele fenomene, ele având etiologii similare. Cauzele sincopei sunt rezumate în Tabelul 8-8. Sincopa cardiacă se datorează fie unor leziuni care obstrucţionează ejecţia sângelui din inimă, fie unor aritmii. La pacienţii cu stenoză aortică severă sau alte cauze obstructive de sincopă, scăderea rezistenţei vasculare sistemice la efort nu poate fi compensată de către inimă, care nu îşi poate creşte debitul cardiac suficient pentru a menţine perfuzia, ducând astfel la apariţia sincopei. Atât tahiaritmiile cât şi bradiaritmiile care produc scăderea perfuziei cerebrale pot determina apariţia sincopei cardiace. Altă cauză bine cunoscută de sincopă este sindromul sinusului carotidian hipersensibil, descris mai sus. Anamneza şi examenul fizic sunt utile în excluderea multor cauze de sincopă (vezi Tabelul 8-8). Chiar dacă aritmia care a cauzat sincopa nu apare pe EKG, există semne electro-cardiografice (cum ar fi prezenţa ectopiei ventriculare simple sau complexe, semne de infarct miocardic vechi sau undele delta din sindromul Wolff-Parkinson-White) care pot sugera drept cauză o aritmie.

TABELUL 8- 10 Factorii de risc ai morții subite de cauză cardiacă după infarctul miocardic

1. Alterarea funcției ventriculare (fracție de ejecție < 40%)
2. Ischemie reziduală
3. Ectopie ventriculară complexă
4. Potențiale tardive pe *signal-averaged ECG*
5. Demonstrarea unui efect vagal scăzut (variabilitate slabă a duratei ciclului sinusal sau sensibilitate slabă a baroreceptorilor carotidieni)
6. Inducerea prin stimulare ventriculară programată a tahicardiei ventriculare monomorfe susținute

ECG=electrocardiograme

Înregistrările EKG pe durate mai lungi pot reprezenta cheia diagnosticului în sincopele aritmice. În majoritatea cazurilor, pentru identificarea aritmiei cauzale, este necesară înregistrarea EKG pe o perioadă mai mare de 24 ore, cu ajutorul unui aparat de înregistrare declanşat de pacient în momentul apariției simptomelor. Proba de efort este utilă la unii pacienți cu aritmii induse de efort. La pacienții cu sincopă obstructivă nu trebuie practicată proba de efort. Reproducerea simptomelor la testul *tilt table* (vezi Abordarea pacientului cu aritmie suspectată sau confirmată, ultimul paragraf) este utilă la pacienții cu sincopă vasovagală. La anumiți pacienți, mai ales cei cu boli cardiace organice, studiile invazive electrofiziologice pot fi utile în identificarea etiologiei sincopei.

Moartea subită de cauză cardiacă

Cea mai utilizată definiție a morții subite este aceea de moarte neașteptată, netraumatică, care survine în mai puțin de o oră de la instalarea simptomelor. În Statele Unite, aproximativ 1200 persoane mor subit în fiecare zi; moartea subită este principala cauză de deces la bărbații între 20-60 ani. Cea mai frecventă cauză de moarte subită este de departe cea cardiacă, iar în cadrul acestui grup, cea mai frecventă cauză o reprezintă tahiaritmiile ventriculare.

Cauzele nonaritmice de moarte subită sunt enumerate în Tabelul 8-9. Tahiaritmiile ventriculare, în general legate de cardiopatia ischemică, reprezintă cea mai frecventă cauză de moarte subită de origine cardiacă. Deşi 75% dintre pacienții resuscitați din fibrilație ventriculară prezintă afectare coronariană extensivă, doar 20% au evidență de infarct miocardic acut transmural în momentul morții subite. Aproximativ 75% dintre pacienții cu moarte subită au istoric de boală cardiacă; la restul de 25%, moartea subită este prima manifestare a bolii cardiace. Diferența între recurența morții subite la pacienții la care episodul inițial a apărut în cadrul (2% la 1 an) şi în afara infarctului miocardic acut (22% la 1 an) se poate datora mecanismelor diferite ale aritmiei. Pacienții cu fibrilație ventriculară în cadrul infarctului acut de miocard probabil nu necesită tratament antiaritmic cronic, decât în cazul apariției tardive a tahicardiei ventriculare cronice. Riscul fibrilației ventriculare recurente este mai mare în prezența disfuncției ventriculare stângi sau a unui infarct miocardic sechelar. Cauzele non-aterosclerotice ale tahiaritmiilor ventriculare asociate cu moarte subită sunt prolapsul de valvă mitrală, cardiomiopatiile hipertrofice sau de alt tip, medicamentele antiaritmice, miocarditele, sindromul QT prelungit şi sindromul Wolff-Parkinson-White cu conducere anterogradă rapidă pe o cale accesorie. Identificarea pacienților cu risc crescut de moarte subită poate fi dificilă (Tabelul 8-10). Apariția ectopiei ventriculare complexe, incluzând ESV multiforme, cuplate sau tahicardie ventriculară la supraviețuitorii după un infarct miocardic, se asociază cu creşterea de 2-3 ori a riscului de moarte subită; cu toate acestea, suprimarea ectopiei ventriculare cu ajutorul agenților antiaritmici nu s-a demonstrat că ar scade, ci ar putea chiar creşte incidența morții subite. Riscul morții subite şi incidența ectopiei ventriculare complexe sunt mai mari la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă.

Signal-averaged ECG este o tehnică computerizată care realizează o medie a mai multor complexe QRS pentru a reduce parazitarea şi a permite detectarea potențialelor de amplitudine joasă şi frecvență înaltă care apar imediat după înscrierea unui complex QRS; aceste "potențiale tardive" corespund conducerii întârziate şi fragmentate a impulsului în zonele răspunzătoare de tahicardia ventriculară. Acestea sunt prezente la 73-92% dintre pacienții cu tahicardie ventriculară susținută şi inductibilă după infarct miocardic, la 0-6% dintre voluntarii sănătoşi şi la 7-15% dintre pacienții cu infarct miocardic care nu prezintă tahicardie ventriculară. Existența potențialelor tardive după infarctul miocardic reprezintă un factor de risc independent, care apare la pacienții predispuşi a face tahicardie ventriculară. Combinația potențialelor tardive cu alte date cum ar fi fracția de ejecție, ectopia ventriculară spontană sau răspunsul la proba de efort, poate fi utilizată pentru identificarea cu înaltă sensibilitate şi specificitate a pacienților cu risc crescut de tahicardie ventriculară sau moarte subită. Potențialele tardive pot fi utilizate, de asemenea, pentru detectarea pacienților cu tahicardie ventriculară nesusținută sau sincopă la care ar putea apare tahicardie ventriculară susținută în timpul studiilor electrofiziologice. Pacienții care au avut un stop cardiac în absența infarctului miocardic acut şi cei cu tahiaritmii ventriculare simptomatice recurente trebuie să primească tratament antiaritmic. Obiectivul final după care se apreciază eficiența tratamentului antiaritmic este deseori neclar. Numai obținerea concentrațiilor serice "terapeutice" ale agentului antiaritmic nu este suficientă pentru a proteja pacientul de recurența tahiaritmiilor ventriculare. Monitorizarea EKG pe termen lung este neinvazivă, simplă şi larg accesibilă. Totuşi, mulți pacienți cu moarte subită prezintă foarte rar ectopie ventriculară spontană între episoade; de aceea, suprimarea ectopiei spontane nu poate fi utilizată ca obiectiv final al tratamentului antiaritmic la aceşti pacienți. În plus, chiar şi la pacienții cu ectopie spontană, nu este clar dacă obiectivul ar trebui să fie eliminarea tuturor episoadelor de tahicardie ventriculară, suprimarea în întregime a ectopiei complexe sau suprimarea tuturor ESV. Evaluarea tratamentului cu ajutorul probei de efort şi a înregistrării EKG ambulatorii pe termen lung a fost raportată a micşora incidența tahiaritmiilor maligne recurente, dar aceasta poate fi utilizată doar la pacienții cu un grad înalt de ectopie ventriculară spontană între episoadele de tahicardie ventriculară susținută. De asemenea, la anumiți pacienți la care tahicardia ventriculară este inductibilă prin stimulare cardiacă programată, se pot practica teste electrofiziologice seriate pentru orientarea tratamentului antiaritmic. Suprimarea cu ajutorul unui anumit medicament a

tahicardiei ventriculare induse de stimularea electrică este un indicator mai bun al eficienței tratamentului decât suprimarea ectopiei spontane şi poate fi utilizat la pacienții cu grad scăzut sau fără ectopie ventriculară spontană. Dacă nu se poate obține suprimarea aritmiei sau măcar încetinirea ritmului cu ajutorul tratamentului medicamentos, se poate încerca ICD sau tratament empiric cu amiodaronă. Revascularizația coronariană singură nu este suficientă pentru prevenirea tahiaritmiilor ventriculare recurente decât dacă episodul inițial a fost strict legat de ischemia acută şi dacă funcția ventriculului stâng este bună. Tratamentul antiaritmic la pacienții după infarct miocardic nu s-a dovedit eficient pentru profilaxia aritmiilor maligne. Câteva studii multicentrice mari au demonstrat scăderea incidenței morții subite la pacienții tratați cu blocante beta-adrenergice după infarctul miocardic, astfel încât aceste medicamente ar trebui luate în considerare, dacă nu există contraindicații pentru administrarea lor.

PRINCIPIILE RESUSCITĂRII CARDIOPULMONARE

Resuscitarea cardiopulmonară reprezintă măsurile elementare şi avansate de suport vital. În evaluarea unui pacient cu suspiciune de stop cardiac, întâi trebuie stabilit rapid dacă pacientul este întradevăr inconştient şi nu respiră. Dacă pulsul este absent, se poate încerca o lovitură precordială în mijlocul sternului. În continuare, trebuie observat "ABC-ul" măsurilor elementare de resuscitare: *Airway* (căile respiratorii), *Breathing* (respirația), *Circulation* (circulația sângelui). Cavitatea bucală şi faringele trebuie examinate pentru depistarea unei eventuale obstrucții. Limba trebuie îndepărtată din faringele posterior prin înclinarea capului pacientului spre înapoi şi hiperextensia gâtului. Această manevră poate uneori să ducă la reluarea spontană a respirației. Dacă pacientul nu respiră, trebuie începută respirația gură-la-gură sau gură-la-nas în patru respirații rapide. Deseori se pierde timp încercând intubarea pacientului, când se poate obține imediat o ventilație adecvată prin respirație gură-la-gură sau prin ventilație pe mască. Acestea trebuie făcute în aşa fel încât toracele pacientului să se ridice la fiecare respirație. Dacă pulsul carotidian nu apare după primele ventilații, trebuie începută compresia cardiacă externă (masaj cardiac) asupra jumătății inferioare a sternului (nu asupra apendicelui xifoid). Sternul trebuie comprimat cu 3-5 cm, cu pacientul culcat pe o suprafață tare. Compresiile trebuie să aibă un ritm de 80-100 pe minut, cu un raport de cinci compresii la o ventilație, atunci când resuscitarea este efectuată de două persoane. Când o singură persoană efectuează resuscitarea, raportul este de 15 compresii toracice alternând cu două ventilații. Măsurile avansate de susținere a vieții trebuie inițiate în timp ce se continuă aplicarea măsurilor elementare. Dacă este cazul, defibrilarea trebuie aplicată cât mai repede posibil, aceasta fiind *singurul tratament curativ disponibil pentru majoritatea stopurilor cardiace*. Trebuie administrat oxigen şi trebuie realizat un acces intravenos adecvat. Dacă circulația nu se reia suficient de repede, se administrează bicarbonat de sodiu pentru tratamentul acidozei metabolice: 1 mEq/kg intravenos, se repetă după 10 minute; administrarea în continuare a bicarbonatului de sodiu trebuie orientată după dozările gazelor sanguine şi a pH-ului după restabilirea circulației sanguine eficiente. Administrarea de epinefrină (5-10 ml din soluția 1: 10000 intravenos, intracardiac sau endotraheal repetat la 5 minute după necesități) este utilă în tratamentul asistoliei şi contribuie la defibrilare în cazul fibrilației ventriculare fine (cu amplitudine joasă). În caz de bradicardie marcată se poate administra atropină (bolusuri de 0,5 mg iv la interval de 5 minute până la o doză totală de 2-4 mg). Dacă atropina nu este eficientă în tratamentul bradiaritmiilor, se poate utiliza isoproterenolul în perfuzie continuă (2-20 µg/minut, în funcție de răspuns). Dacă atropina şi isoproterenolul sunt ineficiente, se poate încerca pacing-ul cardiac de urgență.

Lidocaina, procainamida, tosilatul de bretilium sau amiodarona administrate intravenos contribuie la oprirea tahiaritmiilor ventriculare şi previn recurența acestora. În caz de edem pulmonar se poate administra furosemid şi/sau morfină intravenos. Pentru creşterea contractilității miocardice, mai ales în cazul disociației electromecanice, se administrează clorură de calciu (2,5-5ml din soluția 10%, repetat la nevoie după 10 minute). Calciul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu supradozare digitalică cunoscută. Clorura de calciu precipită dacă este administrată pe aceeaşi linie venoasă cu bicarbonatul de sodiu. Disociația electromecanică reprezintă prezența activității electrice cardiace fără activitate mecanică corespunzătoare. Aceasta poate fi determinată de scăderea umplerii ventriculare (de exemplu, hipovolemie, tamponadă cardiacă, embolie pulmonară) sau insuficiență severă de pompă care poate răspunde la administrarea de calciu. Dacă se suspectează tamponadă cardiacă, trebuie practicată pericardiocenteza de urgență.

Aplicarea pe scară largă a măsurilor de resuscitare cardiorespiratorie prin educația populației şi sisteme extensive de asistență medicală de urgență în majoritatea oraşelor a dus la creşterea numărului de pacienți cu stop cardiac care au ajuns să fie spitalizați , precum şi a numărului celor care au supraviețuit şi au putut fi externați. Supraviețuirea depinde în cel mai înalt grad de timpul scurs de la stopul cardiac până la începerea resuscitării, cel mai indicat fiind ca măsurile elementare de resuscitare să fie inițiate în primele 3-4 minute iar tratamentul specific (de exemplu, defibrilarea) la scurt timp după acestea.

BIBLIOGRAFIE

Driefus LS (Chairrman): ACC-AHA Task Force. Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1.

Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 1992; 268 (16):2171.

Fisch C: Electrocaardiology of Arrhythmias. Philadelphia: Lea &Febiger, 1990.

Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1992; 102 (suppl):426S-433S.

Miles WM, Zipes DP:Pre-excitation syndromes. In Hurst JW (ed.):Current Therapy in Cardiovascular Disease. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1994, pp 77-83.

Naccarelli GV (ed.): Electrophysiology Self Assessment Program. Bethesda, MD: Aamerican College of Cardiology, 1996.

Zipes DP (Chairman): ACC/AHA Task Force. Guidelines for intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. J Am Coll Cardiol 1995; 26:555.

Zipes DP: Cardiac arrhythmias. In Braunwald E (ed.): Heart Disease. A Textbook for Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992.

Zipes DP, Jalife J (eds.): Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.

9

Bolile miocardului şi ale pericardului

BOLILE MIOCARDULUI

Miocardita

Miocardita indică un proces inflamator la nivelul inimii. Adeseori, inflamaţia este produsă de un agent infecţios. În America de Nord, este cel mai frecvent virală (de exemplu virusul Coxsackie), în timp ce în America de Sud, mai frecventă este boala Chagas, produsă de parazitul *Trypanosoma cruzi*. Agenţii infecţioşi pot determina lezarea miocardului prin invazie directă, prin producerea de toxine (de exemplu difteria) sau prin mecanisme imunologice. Acestea din urmă par să fie cele mai importante în miocardita virală, care apare ca reacţie imunologică la modificările suprafeţei celulare sau la un antigen viral nou. Procesul inflamator poate implica de asemenea pericardul.

Miocardita are o gamă variată de manifestări, de la forma asimptomatică inaparentă şi proces autolimitat, până la forma rară fulminantă, cu insuficienţă cardiacă severă. Disfuncţia cardiacă poate dispare sau poate fi persistentă. Antecedentele de miocardită virală sunt deseori suspectate la pacienţii cu cardiomiopatie idiopatică dilatativă. În orice caz, această relaţie este incertă.

Miocardita trebuie suspectată atunci când simptomele şi semnele cardiace apar în contextul unui sindrom gripal recent. Simptomele sunt nespecifice şi pot fi reprezentate de fatigabilitate, dispnee şi palpitaţii. Durerea toracică se datorează de obicei afectării pericardice asociate, dar poate simula infarctul miocardic acut. Tahicardia este frecventă. Dacă există disfuncţie ventriculară, se poate ausculta un al treilea zgomot cardiac şi suflu de insuficienţă mitrală. În cazurile severe, apar semne de insuficienţă cardiacă congestivă. Modificările electrocardiografice cele mai frecvente sunt cele ale segmentului ST şi ale undei T. Ecocardiografia poate evidenţia disfuncţia ventriculară, care, în unele cazuri, este mai degrabă regională decât globală. Lezarea miocardică duce la creşterea nivelurilor sanguine ale creatin kinazei MB. Biopsia endomiocardică poate evidenţia miocardita, deşi biopsia negativă nu exclude diagnosticul. În prezent, biopsia nu este practicată de rutină în cazurile suspectate de miocardită, deoarece, în general, nu modifică decizia terapeutică. Tratamentul imunosupresiv de rutină nu s-a dovedit eficient, deşi studii viitoare ar putea identifica pacienţi care să beneficieze de acest tratament. Tratamentul este de regulă suportiv şi implică odihnă adecvată. Insuficienţa cardiacă congestivă se tratează după principiile cunoscute. Miocardita se poate complica cu aritmii. Evaluarea şi tratamentul acestora sunt descrise în Capitolul 8.

Cardiomiopatiile

Cardiomiopatiile reprezintă un grup heterogen de boli cu cauze diverse ale miocardului. Au fost propuse mai multe scheme de clasificare. Cardiomiopatiile sunt adeseori împărţite în cardiomiopatii dilatative, hipertrofice şi restrictive (Tabelul 9-1). Cu toate acestea, diferenţierea nu este rigidă şi unele cardiomiopatii prezintă caracteristici ale mai multor tipuri.

Cardiomiopatia dilatativă

Cardiomiopatia dilatativă se caracterizează prin afectarea funcţiei sistolice şi dilatarea unuia sau a ambilor ventriculi. Cardiomiopatia dilatativă apare adeseori fără o cauză identificabilă şi este definită ca idiopatică (Tabelul 9-2). Cardiomiopatia dilatativă poate fi secundară unui mare număr de cauze, inclusiv etanolul şi medicamentele anticanceroase, cum ar fi antrociclinele. Toxicitatea cardiacă a antrociclinelor pare să fie legată de doza cumulativă. Cardiomiopatia peripartum este o cardiomiopatie dilatativă care apare în ultima lună de sarcină sau în primele 6 luni după naştere. Este mai frecventă la multiparele în vârstă.

Manifestările clinice ale cardiomiopatiei dilatative sunt determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Semnele EKG sunt adeseori nespecifice. Blocul de ramură stângă este frecvent. Ecocardiografia confirmă dilataţia ventriculară şi reducerea funcţiei sistolice. Deşi cardiomiopatia este în mod caracteristic un proces difuz, pot apare anomalii regionale de motilitate a peretelui. Angiografia coronariană trebuie recomandată ori de câte ori arteriopatia coronariană este o cauză posibilă sau un cofactor etiologic al apariţiei cardiomiopatiei. Tratamentul insuficienţei cardiace este descris în Capitolul 4. Tratamentul vasodilatator cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei are un rol central. Acesta poate duce la dispariţia simptomelor şi la îmbunătăţirea prognosticului multor pacienţi.

Evoluţia cardiomiopatiei dilatative este de obicei, dar nu întotdeauna, spre deteriorare progresivă. Aritmiile supraventriculare (de exemplu, fibrilaţia atrială) şi

TABELUL 9- 1 Clasificarea cardiomiopatiilor

	Dilatativă (congestivă)	Hipertrofică	Restrictivă
Simptome	Dispnee, ortopnee, astenie, edeme ale membrelor inferioare	Dispnee, angină, sincopă după efort, palpitaţii	Dispnee, astenie, edeme ale membrelor inferioare
Semne fizice caracteristice	Cardiomegalie; Z3 şi Z4 frecvente; suflu de insuficienţă mitrală şi tricuspidiană	Şoc apexian bifid cu Z4 palpabil; suflu de ejecţie pe marginea stângă a sternului (accentuat la manevra Valsalva); adeseori, suflu asociat de insuficienţă mitrală	Inimă de dimensiuni normale sau uşor mărite; Z4; suflu de insuficienţă tricuspidiană sau mitrală; presiune venoasă jugulară crescută, creşterea presiunii venoase în inspir
Electrocardiogramă	Tahicardie sinusală; frecvent, bloc de ramură stângă	Hipertrofie ventriculară stângă; unde Q anormale	Hipovoltaj; unde Q anormale; tulburări de conducere
Ecocardiografie	Cavităţi cardiace dilatate; mişcarea pereţilor ventriculari şi funcţia sistolică scăzută generalizat	Cavitate ventriculară stângă normală sau mică; hipertrofie ventriculară stângă; îngroşare septală asimetrică; mişcare sistolică spre înainte a foiţei anterioare a valvei mitrale	Pereţi îngroşaţi, reducerea funcţiei sistolice; aspect strălucitor al ventriculului stâng în amiloidoză
Tratament	Diuretice; vasodilatatoare; digoxin	Blocante beta-adrenergice sau anumite blocante ale canalelor de calciu; *pacing* atrioventricular secvenţial (DDD) la anumiţi pacienţi cu simptome refractare; mioectomie septală chirurgicală în cazul simptomelor obstructive refractare	Tratament etiologic; diuretice

DDD = *pacemaker* ventricular sincron atrial

ventriculare sunt relativ frecvente în cardiomiopatia dilatativă. Multe decese sunt subite, probabil ca rezultat al tahicardiei sau fibrilaţiei ventriculare.

Cardiomiopatia hipertrofică

Cardiomiopatia hipertrofică se caracterizează prin hipertrofia excesivă a miocardului. În mod caracteristic, hipertrofia este asimetrică, interesând predominant septul interventricular. Hipertrofia este concentrică la un număr mic de pacienţi. Fibrele musculare hipertrofiate apar histologic dezorganizate, cu un aspect spiralat bizar. Boala are atât o formă familială (transmisă autosomal dominant), cât şi forme sporadice. Pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială pot prezenta un tablou clinic sugestiv de cardiomiopatie hipertrofică. În cardiomiopatia hipertrofică, volumul telesistolic al ventriculului stâng este redus şi, de multe ori, ventriculul apare hipercontractil. La unii pacienţi, septul interventricular hipertrofiat, împreună cu deplasarea sistolică spre înainte a foiţei anterioare a mitralei, duc la apariţia unui gradient subvalvular în tractul de ejecţie al ventriculului stâng (cardiomiopatia hipertrofică obstructivă). În aceste cazuri, gradientul este în mod caracteristic dinamic şi variază la diverse manevre fiziologice sau farmacologice. La unii pacienţi, un gradient semnificativ apare doar cu ocazia acestor manevre. La pacienţii predispuşi, gradientul (şi suflul asociat) creşte în situaţiile în care scade volumul ventricular (hipovolemie, manevra Valsalva, ridicarea rapidă în ortostatism), sau creşte contractilitatea (de exemplu, administrarea de digitalice). Deşi poate apare obstrucţie marcată la ejecţie, în cele mai multe cazuri, rolul fiziopatologic major îl joacă scăderea volumului şi complianţei ventriculare (disfuncţie diastolică). Rigiditatea anormală a ventriculului limitează umplerea şi duce la creşterea presiunii venoase pulmonare. Expresiile clinice ale cardiomiopatiei hipertrofice sunt variabile, de la forme fizic intens trebuie să fie evitat de către pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Factorii de risc pentru moartea subită sunt reprezentaţi de sincopa în antecedente, debutul la vârste tinere, antecedentele familiale de moarte subită şi aritmiile ventriculare complexe. asimptomatice până la moartea subită. La pacienţii simptomatici, dispneea este cea mai frecventă. Pot apare dureri toracice de tip anginos şi sincopă. Sincopa şi moartea subită au fost asociate cu sportul de performanţă şi cu alte eforturi fizice intense; efortul Fibrilaţia atrială este o complicaţie frecventă şi importantă.

TABELUL 9- 2 Cauzele cardiomiopatiilor dilatative

- Idiopatică
- Toxică
  - Alcool
  - Antraciclină
  - Cobalt
  - Catecolamine
- Radiaţii
- Infecţii
  - Virale
  - Parazitare (boala Chagas)
- Metabolice
  - Inaniţie
  - Deficienţă de tiamină (beri-beri)
  - Tirotoxicoză
- Sarcoidoză
- Hemocromatoză
- Cardiomiopatie peripartum sau postpartum
- Genetică

Ea poate duce la deteriorarea marcată a stării clinice prin reducerea şi mai importantă a umplerii ventriculare datorită lipsei contracției atriale şi scurtării diastolei prin tahicardie.

Simptomele şi semnele cardiace ale cardiomiopatiei hipertrofice sunt enumerate în Tabelul 9-1. La unii pacienți, panta ascendentă a pulsului carotidian este inițial rapidă, dar poate fi urmată de o pantă descendentă mezosistolică (când apare gradientul) şi o nouă ascensiune telesistolică. Suflul mezosistolic de ejecție este în mod caracteristic aspru şi se aude cel mai bine între marginea stângă a sternului şi apex. Accentuarea suflului la ridicarea rapidă în ortostatism sau în timpul manevrei Valsalva este caracteristică (Tabelul 9-3). Adeseori, există şi un suflu de insuficiență mitrală. Caracteristic, se poate ausculta şi palpa un al patrulea zgomot cardiac, atestând reducerea complianței ventriculare. EKG poate evidenția semne de hipertrofie ventriculară şi unde Q simulând infarctul miocardic. Frecvent, undele Q sunt adânci şi relativ înguste. Într-o formă rară de cardiomiopatie hipertrofică, în care hipertrofia se reduce la apexul cardiac (cardiomiopatia hipertrofică apicală), pot apare unde T negative gigante în derivațiile V4-V6.

Examenul ecocardiografic/Doppler este cel mai important examen paraclinic, permițând depistarea extinderii şi localizării hipertrofiei, ca şi aprecierea dimensiunilor cavităților cardiace, funcționării valvelor şi estimarea gradientului la ejecție. De asemenea, este utilă în screening-ul membrilor familiei pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică.

La cei mai mulți pacienți, simptomele pot fi ameliorate prin utilizarea blocantelor beta-adrenergice şi a blocantelor canalelor de calciu (de exemplu, verapamil sau diltiazem). Cu toate acetea, nu s-a demonstrat un beneficiu în ceea ce priveşte prognosticul de supraviețuire. La unii pacienți, unele studii au demonstrat că utilizarea unui pacemaker bicameral poate ameliora gradientul de ejecție şi starea clinică. La pacienții cu simptome refractare din partea obstrucției fluxului, care nu răspund la tratamentul medicamentos, se poate lua în considerație miectomia chirurgicală în scopul subțierii septului interventricular şi al al lărgirii tractului de ejecție. La pacienții cu fibrilație atrială sau cu aritmii ventriculare susținute sau simptomatice, se poate folosi tratamentul antiaritmic (de exemplu, cu amiodaronă), aşa cum este descris în Capitolul 8. Pacienții care prezintă aritmii severe şi supraviețuitorii unui stop cardiac trebuie evaluați de către specialişti în electrofiziologie. La pacienți selecționați cu risc crescut, se utilizează un defibrilator cardiac implantabil. La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică trebuie făcută profilaxia endocarditei.

TABELUL 9- 3 Efectele anumitor manevre asupra gradientului dinamic la flux şi asupra suflului din cardiomiopatia hipertrofică

Manevra	Mecanism	Efect asupra gradientului şi suflului
Valsalva	↓ dimensiunea cavității VS (↓ presarcină şi ↓ postsarcină)	↑
Ortostatism	↓ dimensiunea cavității VS (↓ presarcină)	↑
Postextrasistolic	↑ contractilitatea (↑ presarcină)	↑
Ghemuit	↑ dimensiunea cavității VS (↑ presarcină şi ↑ în postsarcină)	↓
Efort izometric	↑ postsarcină	↓

VS = ventricul stâng

Cardiomiopatiile restrictive

Cardiomiopatiile restrictive reprezintă tipul cel mai puțin frecvent de cardiomiopatii (Tabelul 9-1). Acestea se caracterizează prin funcție diastolică anormală cu afectarea umplerii ventriculare şi creşterea presiunii de umplere. Cardiomiopatiile restrictive pot fi determinate de procese infiltrative, cum ar fi amiloidoza, boala endomiocardică eosinofilică, hemocromatoza şi sarcoidoza. Boala de iradiere poate şi ea sta la baza unei cardiomiopatii restrictive. Deşi disfuncția diastolică este semnul cardinal pentru cardiomiopatiile restrictive, unele etiologii pot determina şi afectarea funcției sistolice. Adeseori, predomină semnele de insuficiență cardiacă dreaptă (distensie jugulară, edeme, ascită) şi diagnosticul diferențial include pericardita constrictivă. În ambele afecțiuni, umplerea ventriculară precoce este rapidă, dar umplerea tardivă este limitată sau absentă, ducând la aşa-numitul semn al "rădăcinii pătrate" la înregistrarea presiunilor intraventriculare. Presiunea atrială este crescută şi prezintă în mod caracteristic unde descendente y şi x proeminente, ducând la apariția unei curbe în formă de M. Presiunile de umplere ventriculară stângă şi dreaptă sunt crescute, însă cea stângă este frecvent mai mare decât cea dreaptă. Dimpotrivă, în pericardita constrictivă există egalizarea caracteristică a presiunilor. Pentru majoritatea etiologiilor cardiomiopatiilor restrictive, nu există alt tratament specific în afara celui simptomatic al insuficienței cardiace. Amiloidoza cardiacă duce la apariția unui miocard ventricular îngroşat, elastic, ferm. Deşi disfuncția diastolică este importantă, poate apare şi disfuncție sistolică. Pe EKG apare în mod caracteristic hipovoltaj. Undele Q anormale pot simula infarctul miocardic. Tulburările de conducere şi aritmiile nu sunt neobişnuite. Ecocardiografia evidențiază cavitatea ventriculară stângă mică şi îngroşarea pereților (adeseori interesând şi septul atrial). Miocardul poate apare de aspect strălucitor, deşi acest semn nu este specific pentru amiloidoza cardiacă. În cazul amiloidozei generalizate, se pot detecta depozite de amiloid în biopsiile de mucoasă rectală sau gingivală, iar dacă semnele clinice şi modificările ecocardiografice asociate sunt suficiente, se poate formula diagnosticul de amiloidoză cardiacă. Dacă acestea sunt mai puțin concludente, este necesară biopsia miocardică.

BOLILE PERICARDULUI

Pericardita acută

Inflamația pericardului poate fi determinată de mai multe

cauze (Tabelul 9-4). Cele mai frecvente sunt pericarditele virale şi idiopatice (multe din cele idiopatice sunt presupuse a fi postvirale). Manifestările tipice sunt reprezentate de durerea toracică anterioară brusc apărută, frecătura pericardică şi modificările electrocardiografice. Durerea este localizată de regulă retrosternal, uneori cu iradiere spre umărul sau vârful trapezului stâng. În mod caracteristic, are o componentă pleuritică, fiind intensificiată de tuse, inspir profund şi clinostatism. Poate fi ameliorată de poziţia şezând şi aplecat înainte. Frecătura pericardică este patognomonică. În mod clasic, frecătura are trei componente, corespunzătoare mişcărilor inimii în sistola atrială, sistola ventriculară şi umplerea diastolică precoce. Cu toate acestea, la unii pacienţi se pot auzi doar una sau două componente (componenta sistolei ventriculare este cea mai frecventă) şi frecătura poate fi intermitentă şi variabilă ca intensitate. Absenţa frecăturii nu exclude diagnosticul.

Semnele EKG (Figura 9-1) sunt reprezentate de un curent de leziune (supradenivelarea segmentului ST). În pericardită, curentul de leziune este difuz, cu concavitate superioară şi nu se însoţeşte de subdenivelarea reciprocă a segmentului ST. Inflamaţia asociată a pericardului atrial poate duce la apariţia subdenivelării segmentului PR.

TABELUL 9- 4 Cauzele pericarditelor

Idiopatică
Virale (Coxsackie B, Echo, adenovirusuri, mononucleoza infecţioasă, hepatita B, SIDA)
Fungică (de exemplu, histoplasmoza)
Tuberculoza
Bacteriană acută (purulentă)
Infarctul miocardic acut
Sindromul postpericardiotomie
Iradiere
Neoplazii (de exemplu, carcinom pulmonar metastatic sau carcinom mamar; leucemii, limfoame, melanom)
Uremie
Boli autoimune (de exemplu, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sclerodermie)
Reacţii la medicamente/sindroame de hipersensiblitate (de exemplu, procainamida, hidralazina)
Mixedem

Tahicardia sinusală este frecventă. În timp, supradenivelarea segmentului ST dispare şi poate apare inversarea undei T, cu durată variabilă. Aritmiile supraventriculare, inclusiv fibrilaţia atrială, sunt complicaţii frecvente.

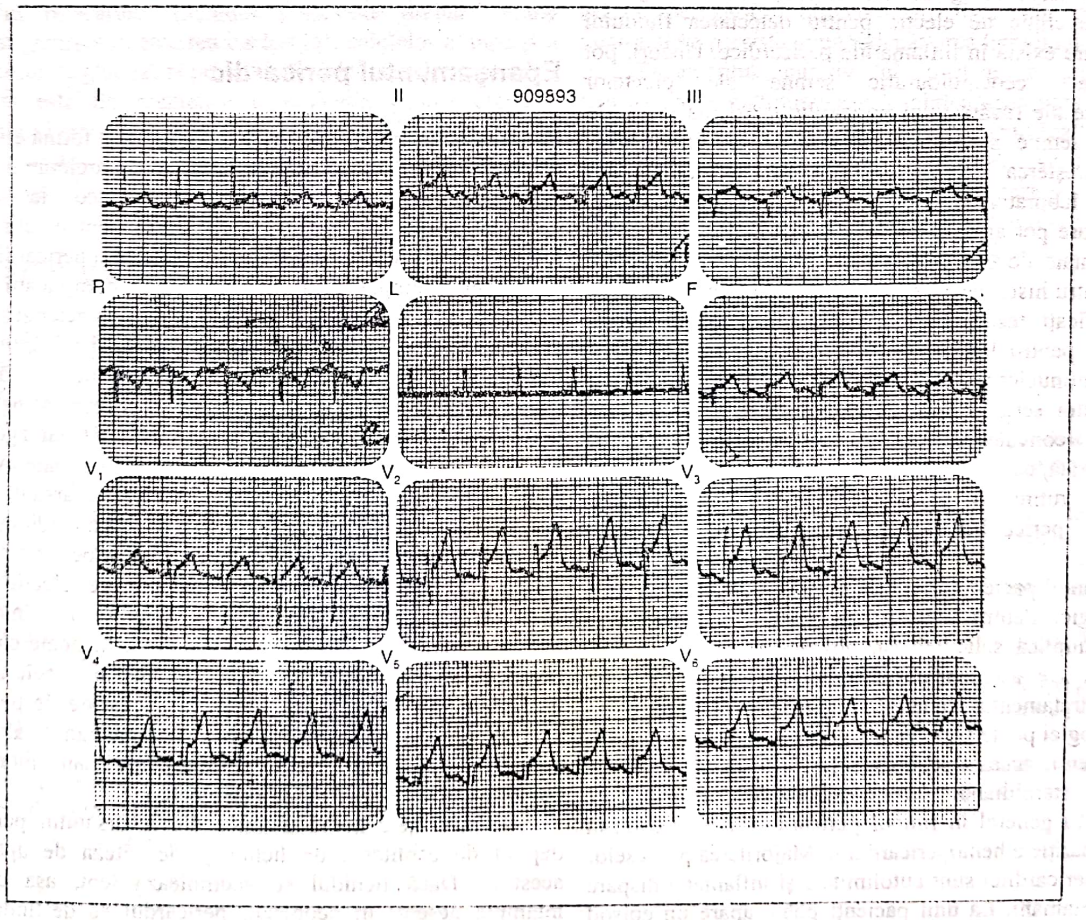


Figura 9-1

Electrocardiograma caracteristică pentru pericardită, evidenţiind supradenivelarea difuză a ST

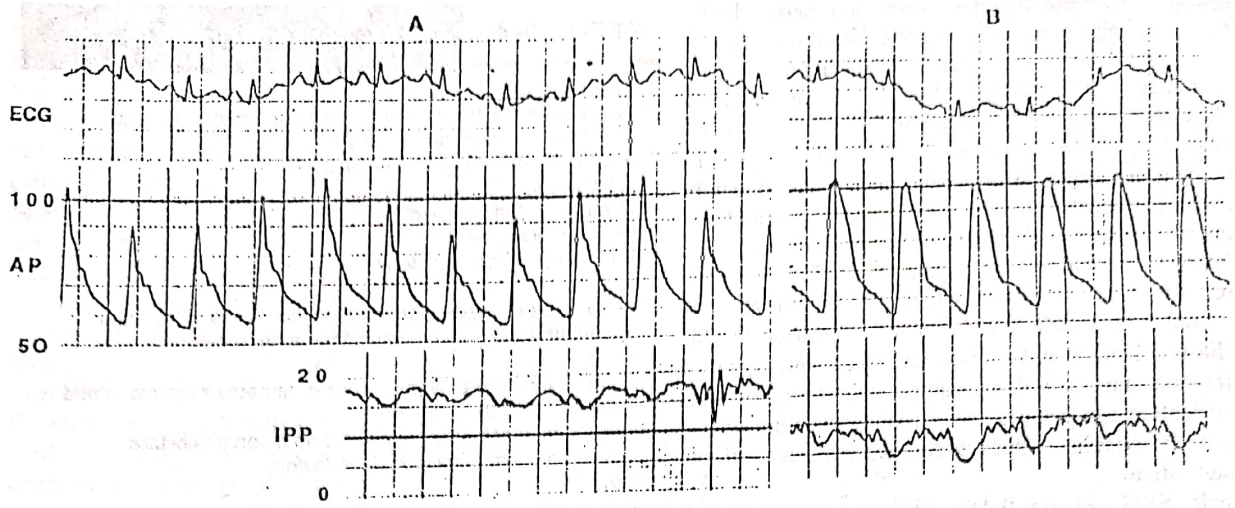


Figura 9-2

Electrocardiograma (EKG), presiunea arterială sistemică şi presiunea intrapericardică (înregistrate într-un laborator de cateterism) la un pacient cu tamponadă cardiacă. Traseele din stânga (A) evidențiază tahicardie sinusală şi puls paradoxal. Presiunea intrapericardică este crescută, în jur de 15 mm Hg. După pericardiocenteză (traseele din dreapta, B), frecvența cardiacă a scăzut, pulsul paradoxal a dispărut, iar presiunea intrapericardică s-a normalizat.

Radiografia toracică nu oferă semne patognomonice de pericardită, dar revărsatul pericardic poate induce cardiomegalie. Ecocardiografia este mult mai sensibilă şi este examenul paraclinic de elecție pentru detectarea fluidului pericardic, care există în inflamațiile pericardice. Uneori, pot fi identificate ecocardiografic semne ale efectelor hemodinamice ale revărsatului pericardic (vezi mai jos). De obicei, apar semne paraclinice nespecifice ale inflamației, cum ar fi creşterea VSH şi leucocitoza. Selectarea altor examene de laborator depinde parțial de contextul clinic. Examenele care pot ajuta la excluderea etiologiilor specifice sunt reprezentate de examenele serologice pentru fungi (de exemplu, pentru histoplasmoză), teste intradermice la derivați proteici purificați, testele funcției tiroidiene şi renale şi teste de screening pentru bolile țesutului conjunctiv, cum ar fi anticorpii antinucleari, factorul reumatoid şi nivelurile complementului seric. Examenele serologice virale în faza acută şi în convalescență pot susține diagnosticul de pericardită virală, dar sunt întotdeauna retrospective şi nu sunt utilizate de rutină în evaluarea pacienților. Dacă se suspectează pericardita purulentă, trebuie recoltate hemoculturi.

Tratamentul pacienților cu pericardită acută este, în mod ideal, etiologic. Pentru pericarditele virale sau idiopatice, tratamentul implică salicilați sau alți agenți antiinflamatori nesteroidieni. De asemenea, colchicina poate fi eficientă. Atunci când tratamentul standard eşuează, pentru ameliorarea simptomatologiei poate fi necesară o cură scurtă de corticoizi. La unii pacienți, aceasta se poate asocia cu un sindrom de dependență steroidiană. Anticoagulantele nu trebuie administrate în general în timpul pericarditei acute, datorită riscului de apariție a hemopericardului. Majoritatea proceselor cauzale ale pericarditei sunt autolimitate şi inflamația dispare în câteva săptămâni. La unii pacienți poate apare un episod recurent de pericardită; la un mic procent de pacienți, recăderile sunt repetate. Aceste situații sunt foarte dificil de tratat şi se pot complica prin corticodependență, care impune scăderea foarte lentă a dozelor de corticoizi. Pericardita constrictivă apare rar după un episod de pericardită idiopatică sau virală.

Epanşamentul pericardic

Epanşamentul pericardic poate apare în orice formă etiologică de pericardită. Unele etiologii, cum ar fi carcinomul mamar sau pulmonar sau limfomul pot duce la apariția epanşamentului pericardic cronic fără semne clinice de inflamație cronică. În aceste cazuri, revărsatul pericardic poate fi depistat întâmplător sau la apariția unei complicații cum ar fi tamponada. Revărsatele pericardice se caracterizează prin prezența unei cantități de lichid care poate fi mică, moderată sau mare. În majoritatea cazurilor, lichidul înconjoară inima, dar poate fi şi localizat. În condițiile unui revărsat pericardic mare, şocul apexian poate să nu fie palpabil, iar zgomotele cardiace pot fi diminuate în intensitate. EKG poate evidenția hipovoltaj. După cum s-a arătat anterior, revărsatul pleural poate duce la apariția pe radiografia toracică a cardiomegaliei; revărsatele pericardice mari determină un aspect de "cord în carafă". Ecocardiografia este examenul de elecție pentru detectarea revărsatului pericardic şi permite o estimare mai exactă a cantității şi localizării lichidului. În unele cazuri de revărsate pericardice voluminoase, în special în cele asociate cu neoplaziile, inima poate prezenta o mişcare de pendul în spațiul pericardic. Aceasta poate fi acompaniată de alternanță electrică pe EKG, când amplitudinea sau morfologia complexelor este diferită la fiecare bătaie.

Consecințele hemodinamice ale revărsatului pericardic depind de cantitatea de lichid şi de viteza de apariție a acestuia. Dacă lichidul se acumulează lent, aşa cum se întâmplă deseori în neoplazii, pericardul se destinde şi se acomodează la cantități mari de lichid înainte ca presiunea intrapericardică să crească semnificativ. În situații acute, cum ar fi traumatismele, cantități mai mici de lichid pot fi greu

tolerate. În orice caz, odată de presiunea intrapericardică începe să crească, chiar o cantitate minimă suplimentară de lichid poate induce efecte hemodinamice importante, cu deteriorare clinică rapidă. Tamponada apare când lichidul pericardic sub presiune comprimă inima. Presiunea venoasă creşte, iar volumul bătaie scade. În cazul deteriorării hemodinamice, presiunea jugulară este crescută şi apare tahicardia. Tamponada se caracterizează prin puls paradoxal, o scădere a presiunii sistolice în timpul inspirului cu peste 10 mm Hg (Figura 9-2). De asemenea, în inspir pulsul poate fi diminuat sau chiar nedetectabil. Trebuie totuşi subliniat că pulsul paradoxal nu este specific pentru tamponadă. De exemplu, poate apare în detresa respiratorie din bolile pulmonare cronice sau criza acută de astm. Detectarea ecocardiografică a colapsului sistolic atrial drept sau ventricular drept sprijină suspiciunea de epanşament pericardic cu evoluţie către tamponadă, dar acesta nu este patognomonic.

Tamponada cardiacă este o urgenţă medicală; când revărsatul pericardic determină creşterea semnificativă a presiunii venoase centrale, este indicat drenajul lichidului. Lichidul poate fi drenat prin pericardiocenteză sau pericardiostomie. Aceasta din urmă este realizată de obicei chirurgical, însă au apărut şi tehnici de cateterizare cu balon. Pacienţilor cu tamponadă şi hipotensiune trebuie să li se administreze lichide pe cale endovenoasă până la realizarea drenajului pericardic. Lichidul pericardic drenat trebuie examinat pentru evidenţierea bacteriilor, celulelor atipice şi a conţinutului de glucoză şi proteine. Suspiciunea de pericardită purulentă este de asemenea o indicaţie pentru drenajul pericardic. Dimpotrivă, recoltarea de lichid pericardic în absenţa creşterii presiunii venoase centrale sau a pericarditei purulente nu aduce informaţii diagnostice.

Pericardita constrictivă

Pericardita constrictivă apare prin cicatrizarea insidioasă şi progresivă a pericardului, ca răspuns la o leziune anterioară. Adeseori, există calcificări ale pericardului. Aproape toate etiologiile pericarditei pot determina apariţia pericarditei constrictive, ca şi radioterapia şi chirurgia cardiacă. În majoritatea cazurilor, etiologia acestei afecţiuni rare nu poate fi identificată şi atunci este etichetată ca idiopatică. Presiunile venoase sunt crescute, deoarece pericardul rigid, necompliant, limitează umplerea ventriculară. Spre deosebire de tamponadă, în care umplerea ventriculară este împiedicată pe tot parcursul diastolei, constricţia pericardică limitează umplerea, mai ales în mezo- şi telediastolă. Aceasta duce la apariţia undei descendente y proeminente la înregistrarea pulsului venos jugular şi a semnului "rădăcinii pătrate" la cateterizarea ventriculului drept.

Manifestările clinice sunt similare celor din insuficienţa cardiacă dreaptă. Edemele periferice şi ascita pot fi importante. Congestia hepatică duce la apariţia unui ficat mărit de volum, palpabil şi la anomalii ale testelor biochimice hepatice. Diferenţierea faţă de o boală hepatică primară cirogenă constă în identificarea presiunii venoase jugulare semnificativ crescute, cu undă descendentă y proeminentă. De asemenea, poate să apară creşterea inspiratorie a presiunii venoase jugulare (semnul Kussmaul). În mod caracteristic, pulsul paradoxal lipseşte în pericardita constrictivă. La nivelul apexului, se poate asculta un zgomot protodiastolic denumit clacment pericardic. În cazurile vechi, se pot evidenţia radiologic calcificările pericardice, în special pe incidenţele laterale. Îngroşarea pericardului şi calcificările asociate sunt evidenţiate cel mai bine prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică. Aceste examene sunt indicate când se suspectează pericardita constrictivă. Deşi ecocardiografia este examenul de elecţie pentru identificarea revărsatului pericardic, tehnicile ecocardiografice standard au o valoare limitată în evaluarea îngroşării pericardice şi a constricţiei.

Diagnosticul diferenţial se face adeseori cu cardiomiopatia restrictivă, iar excluderea acesteia este uneori dificilă. În anumite cazuri, pentru excluderea unui proces restrictiv, cum ar fi amiloidoza cardiacă, este necesară biopsia endomiocardică.

Deşi de obicei este cronică, pericardita constrictivă poate prezenta uneori o evoluţie subacută, de câteva luni în loc de câţiva ani. De asemenea, există cazuri în care revărsatul pericardic şi semnele de pericardită constrictivă coexistă. În aceste pericardite efuziv-constrictive, alterarea umplerii ventriculare persistă după îndepărtarea lichidului pericardic.

Tratamentul curativ al pacienţilor cu pericardită constrictivă simptomatică este pericardiectomia chirurgicală. Intervenţia devine foarte dificilă şi cu grad înalt de risc dacă se practică după apariţia calcificărilor masive. De asemenea, funcţia cardiacă poate să nu se normalizeze postoperator din cauza imposibilităţii de a se îndepărta complet pericardul sau din cauza fibrozei şi a atrofiei miocardice.

BIBLIOGRAFIE

Bonow RO, Udelson JE: Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. Ann Intern Med 1992; 117:502-510.

Cannan CR, Reeder GS, et al: Natural history of hypertrophic cardiomyoparhy: A population-based study, 1976 through 1990. Circulation 1995; 92:2488-2495.

Dec GW, Fuster V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994; 331:1564-1575.

Fowler NO: Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? Circulation 1993; 87:1738-1741.

Sugrue DO, Rodeheffer RJ, Codd MD, et al: The clinical course of idiopathic dilated cardiomypathy. A population-based study. Ann Intern Med 1992; 117:117-123.

Vaitkus PT, Kussmaul WG: Constrictive pericarditis versus redtrictive cardiomyopathy: A reappraisal and update of diagnostic criteria. Am Heart J 1991; 122: 1431-1441.

10

Tumorile şi traumatismele cardiace

TUMORILE CARDIACE

Tumorile cardiace pot fi primitive sau metastatice; ambele tipuri sunt rare (Tabelul 10-1). Cea mai frecventă formă de tumoră cardiacă primară este mixomul, care de obicei este benign. Detectarea precoce a tumorilor cardiace rezecabile este foarte importantă, datorită capacităţii limitate a inimii de a tolera leziunile dislocuitoare de spaţiu. În cazul tumorilor cardiace există, de asemenea, riscul embolizării. Cele mai multe tumori maligne cardiace sunt sarcoame, cele mai frecvente fiind angiosarcomul şi rabdomiosarcomul. În lipsa examenului histologic este imposibil de diferenţiat tumorile maligne de cele benigne, însă tumorile maligne au probabilitate mai mare de a prezenta metastaze, semne de invazie sau creştere rapidă. Tipul tumorii poate fi uneori identificat cu ocazia unei embolectomii periferice. Tumorile maligne primitive ale inimii au un prognostic foarte rău. Tahiaritmiile ventriculare pot fi simptomul de debut la unii pacienţi cu tumori ventriculare. Metastazele cardiace se manifestă de regulă cu revărsat pericardic. Formaţiunile tumorale în interiorul cavităţilor cardiace sunt mult mai rare. Cel mai frecvent metastazează cardiac carcinomul bronhogenic, cancerul mamar, limfoamele şi leucemiile. Melanomul malign este reputat pentru metastazarea cardiacă.

Ecocardiografia joacă un rol central în evaluarea pacienţilor cu tumori cardiace. Ecocardiografia transesofagiană este utilă în mod special în examinarea atriului stâng. La unii pacienţi, la evaluarea diagnostică poate contribui şi rezonanţa magnetică.

Mixoamele se pot dezvolta din suprafaţa endocardică a oricărei cavităţi cardiace, dar majoritatea apar la nivelul atriului stâng, cel mai frecvent în zona fosei ovale. De obicei, sunt tumori pedunculate. Ca regulă generală, 10% din mixoamele cardiace prezintă caractere maligne şi 10% au altă localizare decât atriul stâng. Ocazional, ele pot fi bilaterale. De obicei, mixoamele se manifestă într-unul din următoarele moduri: 1) interferenţa progresivă cu funcţionarea valvei mitrale, ceea ce duce la săderea toleranţei la efort, dispnee de efort, edem pulmonar şi, posibil, sincopă sau presincopă; 2) accident vascular cerebral sau ocluzia unei artere sistemice mari, prin embolie; sau 3) manifestări sistemice ca febră, artralgii, alterarea stării generale, anemie sau fenomen Raynaud.

Dacă mixomul atrial stâng interferă cu funcţionarea valvei mitrale, poate determina apariţia unui suflu de insuficienţă mitrală. Poate apare şi un suflu asemănător celui din stenoza mitrală, datorită obstrucţiei orificiului valvular în sistolă. Intensitatea suflului se poate modifica odată cu schimbarea poziţiei corpului. În protodiastolă, poate apare un zgomot datorat deplasării tumorii către ventriculul stâng la începutul diastolei, denumit "bufnitură tumorală" (*tumor plop*). VSH, gamma globulinele şi leucocitele sanguine pot fi crescute. Mecanismul manifestărilor sistemice nu se cunoaşte, dar acestea ar putea apare datorită unor produşi secretaţi de tumoră, fragmente tumorale necrozate sau reacţii imunologice.

Diagnosticul de mixom cardiac se stabileşte de regulă ecocardiografic. Ecocardiografia bidimensională evidenţiază localizarea tumorii şi deplasarea acesteia în timpul ciclului cardiac. Atunci când diagnosticul a putut fi stabilit prin metode neinvazive, cateterismul cardiac cu angiografie nu este necesar, mai ales că există risc de embolie tumorală.

Mixoamele cardiace, odată identificate, trebuie îndepărtate chirurgical. La un mic număr de pacienţi, după rezecţie poate apare un mixom recurent. De aceea, după intervenţia chirurgicală, este necesară urmărirea pacienţilor, inclusiv prin ecocardiografie.

TRAUMATISMELE NEPENETRANTE

Traumatismele toracice nepenetrante sunt foarte frecvente în cazul accidentelor rutiere, prin impactul cu volanul. Acestea pot produce contuzii miocardice, cu hemoragie miocardică şi, uneori, un grad de necroză. Deseori, după ce s-a produs vindecarea completă, nu rămân leziuni miocardice reziduale, sau acestea sunt mici. Contuziile mari pot determina cicatrici miocardice, ruptură cardiacă sau de sept, insuficienţă cardiacă congestivă sau apariţia de anevrisme sau pseudoanevrisme. Necroza sau hemoragia interesând ţesutul de conducere poate duce la apariţia blocurilor intraventriculare sau atrioventriculare. Ocazional, traumatismele nepenetrante pot produce dilacerarea arterelor coronare, leziuni valvulare sau rupturi pericardice. Durerea toracică din contuziile miocardice este similară celei din infarctul miocardic şi deseori este confundată cu durerea de origine musculoscheletală din traumatismele toracice. Electrocardiograma (EKG) efectuată la scurt timp după traumatism poate evidenţia un pattern lezional difuz similar cu cel din pericardită. Ulterior, dacă s-a produs necroză semnificativă, EKG poate evidenţia apariţia seriată de unde Q similare celor din infarctul miocardic.

TABELUL 10- 1 **Exemple de tumori ale inimii şi pericardului**

Primare	Metastatice
Benigne	Melanom
Mixom*	Leucemie
Lipom	Cancer pulmonar
Fibroelastom papilar	Cancer mamar
Rabdomiom	Limfom
Fibrom	Cancer renal
Maligne	
Angiosarcom	
Rabdomiosarcom	
Mezoteliom	
Fibrosarcom	

* În unele studii, acesta reprezintă mai mult de 25% dintre cazuri.

Bradiaritmiile şi tahiaritmiile sunt frecvente. Tulburările de contractilitate de regulă nu sunt grave, decât dacă există leziuni concomitente ale valvelor sau septului. Fracţiunea MB a creatin-kinazei este crescută, dar specificitatea acesteia este mică atunci când există creşterea importantă a creatin-kinazei totale provenită din leziunile muşhilor scheletici. Markerii noi de leziune miocardică, cum ar fi troponinele cardiace, sunt mai specifici în această situaţie. Ecocardiografia poate evidenţia anomalii de motilitate parietale şi poate ajuta la evaluarea unui eventual revărsat pericardic asociat. Contuziile miocardice se tratează de obicei la fel ca infarctele miocardice, cu monitorizare iniţială şi mobilizare ulterioară progresivă. La pacienţii cu contuzii miocardice nu trebuie administrate anticoagulante. Dacă pacientul supravieţuieşte episodului acut, prognosticul pe termen lung este bun, deşi pot apare uneori complicaţii tardive, cum ar fi aritmiile ventriculare.

Ruptura de aortă este o consecinţă frecventă a traumatismelor nepenetrante, cum sunt cele din accidentele rutiere. Deseori, este fatală. De obicei, se localizează imediat după locul de emergenţă al arterei subclavii stângi. Pacientul poate prezenta durere toracică anterioară sau posterioară similară celei din disecţia de aortă. Radiografia toracică evidenţiază de regulă lărgirea mediastinului. Poate apare creşterea presiunii arteriale la extremităţile superioare şi scăderea presiunii arteriale şi a pulsului la extremităţile inferioare. Pot exista, de asemenea, semne de hipoperfuzie renală sau medulară. Diagnosticul este confirmat la aortografie, iar tratamentul este chirurgical.

TRAUMATISMELE PENETRANTE

Traumatismele cardiace penetrante pot fi produse de corpi străini externi, ca gloanţe sau cuţite, sau de fragmente osoase rezultate din leziunile toracice. Datorită localizării sale anterioare, cel mai frecvent afectat este ventriculul drept. Cauzele iatrogene de leziuni cardiace penetrante sunt perforarea inimii în cursul cateterizării şi traumatismul în cursul resuscitării cardiorespiratorii.

Leziunile penetrante ale inimii se pot prezenta ca hemoragii masive cu hemotorax, sau tamponadă cardiacă, dacă hemoragia a fost limitată la sacul pericardic. Până la intervenţia chirurgicală de urgenţă, trebuie efectuată pericardiocenteza imediată şi trebuie administrate lichide în cantităţi mari. Complicaţiile tardive ale leziunilor cardiace penetrante sunt un tip particular de pericardită "postpericardiotomie", infecţiile, aritmiile, formarea de anevrisme şi defectele de sept ventricular. Riscul endocarditei bacteriene, infecţia de la un corp străin reţenţionat şi embolia cu corp străin sunt complicaţii specifice ale leziunilor cardiace penetrante.

BIBLIOGRAFIE

Cheilin MD: Cardiovascular trauma. Circulation 1982; 65:1529; 1982; 66:244.

Reeder GS, Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ: transesophangeal echocardiographz and acrdiac masses. Mazo Clinic Proc 1991; 66:1107-1109.

Salcedo EE, Cohen GI, White RD, Davison MD: Cardiac tumors: Diagnosis and management. Curr Probl Cardiol 1992; 17:73-137.

11

Bolile aortei şi ale vaselor periferice

ANEVRISMELE DE AORTĂ (Tabelul 11-1)

Anevrismele aortice sunt reprezentate de porţiuni localizate dilatate ale acesteia, care pot apare, în funcţie de etiologie, în aorta ascendentă, arcul aortic sau aorta descendentă, toracică sau abdominală. Cauza cea mai frecventă a anevrismelor aortice este ateroscleroza, iar majoritatea anevrismelor interesează aorta abdominală. De regulă, acestea apar chiar sub emergenţa arterelor renale şi se extind către bifurcaţia aortei. Anevrismele abdominale sunt de obicei asimptomatice, ele fiind descoperite întâmplător. Unii pacienţi pot simţi un grad de plenitudine abdominală, sau pulsaţii, sau durere lombară. Durerea poate apare odată cu mărirea de volum sau la iminenţa de rupere a anevrismului. Ruptura aortei determină durere acută abdominală şi lombară, cu sensibilitate la palpare. Anevrismul abdominal poate fi sugerat de palparea unei mase abdominale pulsatile. Trebuie menţionat însă că la unii indivizi slabi se pot simţi pulsaţiile aortei, în absenţa anevrismului, după cum este posibil ca anevrismul să nu fie palpabil la persoanele obeze sau la cele cu perete abdominal musculos. Anevrismele aortei abdominale pot fi evidenţiate şi urmărite în evoluţie prin ecografie sau tomografie computerizată cu contrast. Când se are în vedere intervenţia chirurgicală, de obicei este necesară aortografia.

Complicaţiile anevrismelor sunt reprezentate de ruptura acestora şi de embolia distală (trombembolie sau ateroembolie). Anevrismele cresc progresiv ca volum, existând o relaţie strânsă între dimensiunile anevrismului şi riscul de ruptură. Mulţi autori recomandă intervenţia chirurgicală la pacienţii cu anevrisme mai mari de 4 cm. Pacienţii asimptomatici cu anevrisme mai mici de 4 cm trebuie urmăriţi periodic, de exemplu prin ecografie. Apariţia simptomelor sau creşterea de volum a anevrismului constituie, de asemenea, o indicaţie pentru intervenţia chirurgicală.

Anevrismele aortei toracice pot avea etiologie aterosclerotică. Alte cauze sunt sindromul Marfan sau necroza chistică a mediei. Intervenţia chirurgicală este indicată în anevrismele simptomatice sau cu tendinţă la creştere, precum şi în cele de 6 cm sau mai mari.

DISECŢIA AORTEI

Disecţia aortei (Tabelul 11-1) se produce printr-o ruptură la nivelul intimei cu formarea unui lumen fals în media aortei. Sângele din lumenul fals poate reintra în lumenul aortic printr-o altă ruptură a intimei, sau poate trece printr-o ruptură a adventicei în ţesutul periaortic. Majoritatea disecţiilor apar fie în aorta ascendentă, la câţiva centimetri de valva aortică, fie în aorta descendentă imediat sub originea arterei subclavii stângi, în regiunea ligamentului arterial. Hipertensiunea are un rol important în majoritatea cazurilor de disecţie aortică. Pacienţii cu sindrom Marfan sunt predispuşi la disecţia aortei. Disecţia aortei duce la apariţia brutală a durerii toracice severe. În funcţie de localizarea disecţiei, durerea poate iradia în spate. Disecţia poate determina deficite de puls şi semne neurologice, iar disecţia proximală poate produce insuficienţă aortică. Din punct de vedere radiologic, disecţia aortei produce lărgirea mediastinului, însă o radiografie toracică normală nu poate exclude diagnosticul. Ecocardiografia transesofagiană sau tomografia computerizată trebuie efectuate imediat dacă se suspectează disecţia de aortă. Tratamentul de urgenţă se face cu blocante beta-adrenergice şi medicamente pentru controlul presiunii arteriale, până la confirmarea diagnosticului. În disecţiile proximale (tip I şi tip II) este indicată intervenţia chirurgicală de urgenţă, în timp ce în disecţiile distale (tip III) necomplicate, tratamentul iniţial de elecţie este medical. Tratamentul medical se administrează şi pacienţilor chirurgicali în perioada preoperatorie şi apoi în mod cronic după intervenţia chirurgicală, pentru prevenirea progresiei sau a repetării disecţiei. De asemeni, aceştia trebuie urmăriţi periodic, de exemplu prin tomografie computerizată.

ARTERITA AORTICĂ

Arterita aortică sau aortita este un proces inflamator al peretelui aortic, care poate avea diverse etiologii. Când inflamaţia interesează originea diferitelor ramuri ale aortei (de exemplu, artera nenumită, carotida comună stângă, artera subclavie stângă) apare "sindromul de arc aortic", care este caracteristic bolii Takayasu.

Arterita Takayasu, sau boala fără puls, este mai frecventă la femeile japoneze; aceasta este o panarterită aortică care poate duce la obliterarea lumenului aortic prin îngroşarea pereţilor şi tromboză supraadăugată. Pot apare anevrisme localizate. Procesul poate interesa ostiumurile coronare sau oricare din ramurile arcului aortic. Sifilisul terţiar, deşi astăzi rar, poate determina o arterită aortică, care produce anevrism aortic ascendent, valvulită aortică cu insuficienţă şi/sau

TABELUL 11-1 Anevrismele de aortă*

Tipul anevrismului	Etiologia	Localizarea	Caracteristici clinice	Semne fizice posibile	Semne paraclinice	Tratament
Aterosclerotic	Ateroscleroza	De obicei abdominal (între emergenţa arterelor renale şi bifurcaţia aortei)	Deseori bărbaţi în vârstă Deseori asimptomatic până în momentul rupturii Senzaţie de plenitudine sau pulsaţii abdominale; durere epigastrică şi lombară, accentuată înainte de ruptură	Masă abdominală palpabilă, pulsatilă; suflu abdominal; embolii periferice Arteriopatie cronică periferică asociată	Dimensiuni apreciate prin ecografie abdominală sau TC	Simptomatic, în creştere sau >6 cm: chirurgical <4 cm şi asimptomatic: în observaţie
Disecţia aortei	Hipertensiune arterială Sindrom Marfan Necroză chistică a mediei Coarctaţie de aortă Traumatisme	Tip I: între aorta ascendentă toracică proximală şi aorta descendentă Tip II: limitat la aorta toracică ascendentă Tip III: începe la nivelul aortei descendente şi se extinde distal	Durere toracică severă, cu debut brusc, continuă, tenebrantă; în funcţie de localizarea disecţiei, poate iradia posterior sau la nivelul abdomenului Arareori lipseşte durerea severă Ocluzia ramurilor aortei, producând accident vascular cerebral sau ischemia măduvei spinării, a membrelor sau a intestinelor sau alterarea funcţiei renale Interesarea bulbului aortic produce insuficienţă aortică valvulară sau ruptura intrapericardică, cu tamponadă	Hipertensiune arterială Deficite de puls sau neurologice Insuficienţă aortică	Lărgirea mediastinului la radiografia (nu întotdeauna prezentă sau specifică); ETE, TC sau RM stabilesc de obicei diagnosticul Angiografia poate fi necesară dacă se are în vedere intervenţia chirurgicală	Beta-blocante şi antihipertensive (de exemplu, nitroprusiat de sodiu intravenos) Intervenţie chirurgicală de urgenţă pentru disecţiile proximale Aprecierea oportunităţii intervenţiei chirugicale în disecţiile distale complicate

* vezi text
TC = tomografie computerizată; RM = rezonanţă magnetică; ETE = ecocardiografie transesofagiană.

stenoza ostiumului coronar. Este o manifestare tardivă a sifilisului, care apare de obicei la 10-30 ani de la infecţia primară. Spre deosebire de ateroscleroză, interesează mai mult aorta proximală decât pe cea distală. Procesul este adeseori asimptomatic şi este descoperit prin evidenţierea calcificărilor aortei ascendente la radiografia toracică.

ALTE BOLI ALE AORTEI

Bifurcaţia aortei se poate oblitera prin emboli periferici mari, denumiţi emboli "în şa". Aceştia de regulă provin din inima stângă, dar, rareori, pot proveni chiar din aortă, dintr-o zonă aterosclerotică. Alte cauze rare sunt "emboliile paradoxale" (din inima dreaptă sau sistemul venos la pacienţi cu şunt dreapta-stânga), mixoamele atriale şi endocardita infecţioasă (în endocardita acută sau în cea fungică pot apare emboli de dimensiuni foarte mari). Obstrucţia bifurcaţiei aortei se caracterizează prin apariţia brutală a durerii severe în ambele membre inferioare, anomalii neurologice periferice şi semne de hipoperfuzie bilateral. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu tromboza aortică acută aterosclerotică şi cu disecţia aortei. Diagnosticul se confirmă prin angiografie. Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală a trombusului plus terapie anticoagulantă ulterioară şi/sau tratamentul cauzei.

Infecţia anevrismelor aortice este rară. Dintre afecţiunile congenitale ale aortei, cea mai frecventă este coarctaţia de aortă (vezi Capitolul 5). Anevrismele congenitale ale sinusului Valsalva se pot rupe în atriul sau ventriculul drept, ducând la apariţia unui suflu continuu. Ocazional, anevrismele sinusului Valsalva pot produce ocluzie coronariană, tulburări de conducere sau disfuncţii valvulare. Endocardita infecţioasă se poate complica cu anevrism al sinusului Valsalva.

BOLILE VASCULARE PERIFERICE (Tabelul 11-2)

Sindromul de ischemie periferică cronică este de regulă consecinţa aterosclerozei. Cel mai frecvent sunt interesate membrele inferioare. Manifestarea clinică caracteristică este claudicaţia intermitentă, provocată de mersul pe jos şi care cedează la oprirea din mers. Aceasta se poate confunda cu pseudoclaudicaţia (datorată stenozei spinale lombare), dar aceasta are caracter poziţional, pacientul trebuind să se aşeze sau să stea culcat pentru ca durerea să dispară. În evoluţie, sindromul de ischemie periferică cronică poate determina durere ischemică de repaus, tipică la nivelul picioarelor, cu exacerbare nocturnă. Într-un stadiu avansat, apar ulceraţii dureroase ischemice la nivelul picioarelor. Evaluarea

TABELUL 11-2 Bolile vasculare periferice

Boala	Anatomopatologie	Caracteristici clinice	Semne fizice	Semne paraclinice	Tratament
Ateroscleroza	Îngustarea aterosclerotică a arterelor mari şi medii ale membrelor inferioare; segmentală, cu zone indemne; rareori interesează membrele superioare	Bărbaţi > femei Frecventă la diabetici Durere de efort la nivelul membrelor inferioare, ameliorată de repaus (claudicaţie intermitentă); durerea de repaus semnifică boală severă Claudicaţia coapselor şi a feselor şi impotenţa apar în obstrucţiile aorto-iliace (sindrom Leriche)	Diminuarea sau absenţa pulsului la arterele membrelor inferioare Suflu aortic, iliac sau femural Ischemie a membrului: rece, palid, cianotic; piele uscată, lucioasă, absenţa pilozităţii; modificări ale unghiilor, ulceraţii, gangrenă	Raportul dintre presiunea arterială măsurată la gambă şi braţ Ecografia Doppler şi arteriografia localizează obstrucţia	Claudicaţie intermitentă: – program de mers pe jos (cu oprire în momentul apariţiei claudicaţiei) – oprirea fumatului – evitarea medicamentelor vasoconstrictoare periferice, de exmplu a propranololului – igienă riguroasă a pielii şi unghiilor – pentoxifilin Cludicaţie severă sau ischemie de repaus – angioplastie translumenală percutană sau *bypass* chirurgical; amputaţie în caz de gangrenă
Trombangeită obliterantă	Proliferare intimală, infiltrat inflamator şi trombi în vasele mici şi medii Interesare segmentală a arterelor şi venelor Interesarea membrelor superioare şi inferioare	Bărbaţi > femei De obicei, apare înainte de 30 ani Etiologie necunoscută, dar legată de fumat Extremităţi reci Fenomen Raynaud Claudicaţie la nivelul extremităţilor distale ale membrelor superioare sau inferioare (plantă sau mână)	Extremităţi reci Ulceraţii digitale Tromboflebită migratorie		Oprirea fumatului Simpatectomie pentru prevenirea vasospasmului Amputarea extremităţilor distale în caz de gangrenă
Embolia arterială	Poate proveni din inimă sau aortă	Debut brusc, cu durere la nivelul membrului (rareori debut progresiv)	Extremitate rece, palidă, absenţa pulsului distal de locul emboliei	Examenul histopatologic al embolului poate identifica etiologia Ecografia Doppler localizează embolia	Heparină Embolectomie chirurgicală pentru vasele mari Anticoagulare cronică dacă sursa de embolie nu poate fi eliminată
Embolia ateromatoasă	Debriuri ateromatoase ± trombotice provenit de obicei din aortă, care produc ocluzie arteriolară		Cianoză a degetelor şi livedo reticularis; insuficienţă renală		Îndepărtarea sursei de debriuri, dacă este posibil
Fenomenul Raynaud	Vasospasm al vaselor degetelor, precipitat de frig şi ameliorat de căldură	Cauze: boli arteriale ocluzive boli ale ţesutului conjunctiv boli neurologice ingestia de medicamente vasoconstrictoare sindroame de compresie venoasă crioglobulinemie sau aglutinine la rece degerături sau "picior de tranşee" boala Raynaud (femei>bărbaţi)	Degete albe, cianotice, după expunere la frig sau stres emoţional; hiperemie după reluarea circulaţiei Puls normal Modificări cronice ale unghiilor şi pielii (sclerodactilie) în cazurile severe: mici zone de gangrenă distală, dar amputaţia digitală este rară		Evitarea expunerii la frig Oprirea fumatului Vasodilatatoare Simpatectomie regională

pacientului include palparea cu atenţie a pulsului arterelor periferice şi auscultaţia pentru sufluri. Măsurarea presiunii arteriale sistolice la gambă şi la braţ (indexul gambă/braţ) poate obiectiva ischemia. Când se are în vedere tratamentul chirurgical sau angioplastia cu balon, trebuie efectuată arteriografia. Pacienţii cu claudicaţie intermitentă pot beneficia de un program regulat de mers pe jos, cu opriri ori de câte ori apar simptomele. La unii pacienţi, pentoxifilina poate îmbunătăţi microcirculaţia şi creşte toleranţa la efort. Pentru toţi pacienţii, este importantă evitarea traumatismelor sau leziunilor de orice fel şi igiena riguroasă a piciorului. Tratamentul trebuie să se adreseze şi eliminării factorilor de risc ai aterosclerozei, cum ar fi fumatul.

Tromboangeita obliterantă, sau boala Buerger, este o boală vasculară periferică ocluzivă ceva mai rară, care interesează arterele de dimensiuni mici şi medii şi venele. Majoritatea pacienţilor sunt bărbaţi, iar simptomele pot apare înainte de 30 ani. Fumatul este una dintre caracteristicile importante ale acestor pacienţi, iar renunţarea la fumat este un obiectiv major al tratamentului.

Ocluzia arterială periferică acută poate apare prin tromboză sau embolie. Se manifestă prin durere bruscă, însoţită de paloare, parestezii, paralizie şi lipsa pulsului la nivelul extremităţii interesate. Embolii care obstruează arterele periferice provin de regulă fie din trombi situaţi în atriul sau ventriculul stâng, fie din plăcile ateromatoase ale aortei. "Embolia paradoxală" se produce printr-un embol originar din sistemul venos, care trece printr-un şunt intracardiac dreapta-stânga în sistemul arterial. În endocardite sau mixoame cardiace pot apare embolii septice sau tumorale. Tromboza arterială acută este uneori greu de diferenţiat de embolie, dar aceasta trebuie suspectată când nu există nici o sursă emboligenă şi când pacientul are o ateroscleroză severă.

Fenomenul Raynaud este determinat de vasospasmul arterelor mici şi arteriolelor de la nivelul pielii şi al degetelor de la mâini şi picioare. Se manifestă prin paloarea şi cianoza degetelor cu caracter intermitent, declanşate sau agravate de frig. Fenomenul Raynaud poate fi secundar anumitor boli, inclusiv bolile arteriale ocluzive, sau poate apare în absenţa unei alte boli, caz în care este denumit fenomen Raynaud primar sau boală Raynaud. Boala Raynaud interesează de obicei bilateral atât degetele membrelor superioare cât şi inferioare.

ANEVRISMELE PERIFERICE ŞI FISTULELE ARTERIOVENOASE

Anevrismele periferice sunt de obicei secundare aterosclerozei. Cauze mai rare sunt bolile ereditare ale ţesutului conjunctiv, infecţiile, arterita, defectele congenitale şi traumatismele. Simptomatologia anevrismelor este consecinţa rupturii, embolizării distale sau compresiei pe structurile adiacente, cum ar fi nervii sau venele. Infecţia este o complicaţie rară. Pentru anevrismele simptomatice este indicat tratamentul chirurgical. Anevrismele periferice se localizează cel mai frecvent la nivelul arterei poplitee, dar pot avea orice altă localizare, inclusiv arterele iliace şi femurale. Anevrismele la nivelul membrelor superioare sunt de regulă consecinţa traumatismelor. Deseori, anevrismele arterelor poplitee şi femurale sunt palpabile. Diagnosticul poate fi confirmat ultrasonografic. De obicei, este indicat tratamentul chirurgical, din cauza riscului complicaţiilor, inclusiv tromboembolismul. Anevrismul fals sau pseudoanevrismul reprezintă o ruptură permanentă în peretele arterial, care permite acumularea sângelui în spaţiul perivascular. Pseudoanevrismele au în general un risc de ruptură mai mare. De obicei, acestea sunt consecinţa traumatismelor, cum ar fi cateterizarea arterei femurale. În acest caz, ecografia confirmă diagnosticul, iar presiunea locală dirijată ultrasonografic este deseori suficientă ca tratament. Dacă aceasta nu dă rezultate, se aplică tratamentul chirurgical.

Fistulele arteriovenoase sunt comunicări anormale între artere şi vene, fără o reţea capilară intermediară, care pot fi congenitale sau dobândite. Fistulele dobândite pot fi create special, de exemplu pentru abordul vascular în hemodializă, sau pot fi traumatice, în plăgi împuşcate sau tăiate. Creşterea fluxului sanguin duce la dilataţie venoasă şi face ca zona fistulei să fie anormal de caldă; distal de fistulă, tegumentele pot fi reci. Dacă fistula este mare, debitul cardiac creşte, ducând în timp la insuficienţă cardiacă. Datorită căii cu rezistenţă scăzută, presiunea arterială diastolică tinde să scadă, iar presiunea sistolică şi presiunea pulsului cresc. În zona fistulei pot fi detectate suflu şi freamăt. Dacă artera implicată în fistulă este comprimată, se împiedică şuntarea prin calea cu rezistenţă scăzută şi apare o scădere promptă a frecvenţei pulsului (semnul Branham). Tratamentul fistulelor dobândite este chirurgical. Fistulele AV congenitale sunt deseori multiple şi mici şi pot fi însoţite de semne congenitale cutanate. Deoarece există şi în perioada de creştere osoasă rapidă, pot determina creşterea disproporţionată a membrului respectiv. Fistulele fiind multiple şi mici, suflurile şi formaţiunile pulsatile sunt rare. Tratamentul este mai puţin eficient decât în cazul fistulelor mari dobândite.

TRAUMATISMELE ARTERIALE

Lezarea arterelor poate apare atât în cazul traumatismelor penetrante cât şi nepenetrante, inclusiv fracturi sau luxaţii. Edemul unei porţiuni a unui membru după un traumatism nepenetrant poate produce atât leziuni arteriale cât şi neurologice, care răspund la decompresia porţiunii respective. Traumatismele arteriale reprezintă în general o urgenţă chirurgicală. Leziunile arteriale pot fi şi iatrogene, prin cateterizarea arterei brahiale sau femurale. Lipsa pulsului local după cateterizare impune intervenţia chirurgicală pentru trombectomie precoce şi/sau sutură, deoarece întârzierea ar putea face necesare proceduri mai complicate.

BOLILE VENELOR PERIFERICE

Varicozităţile venelor membrelor inferioare reprezintă o boală frecventă, care poate fi primară sau secundară obstrucţiei venoase profunde. Tratamentul nespecific implică purtarea de ciorapi elastici. La pacienţii la care tratamentul conservator nu dă rezultate sau la care apar complicaţii cum ar fi tromboflebite superficiale recurente, se practică scleroterapia sau rezecţia venelor. Altă cauză de tromboflebită superficială

o constituie cateterele intravenoase montate la braț. Tromboflebita superficială determină apariția unui cordon venos roșu, întărit, dureros. Deseori, trebuie făcut diagnosticul diferențial cu celulita. Tratamentul constă în aplicarea de comprese calde umede și administrarea de aspirină pentru reducerea inflamației. Dacă tromboflebita este consecința unui cateter intravenos, acesta trebuie îndepărtat.

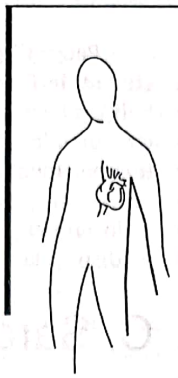
TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ (vezi Capitolul 53)

Edemul unui membru poate apare și ca urmare a obstrucției în sistemul limfatic (limfedem). Limfedemul poate fi idiopatic (primar) sau, mai frecvent, secundar (de exemplu, limfangită, neoplazii, adenopatii sau rezecția chirurgicală a ganglionilor limfatici). Limfedemul este mai ferm decât edemul venos și nu lasă godeu. Limfedemul membrelor inferioare interesează de obicei picioarele și degetele acestora, pe când edemul venos nu apare la nivelul degetelor. Tratamentul limfedemului constă în suport elastic potrivit.

BIBLIOGRAFIE

Spitell Ja Jr: Diagnosis and management of occlusive peripheral arterial disease. Curr Probl Cardiol 1990; 15:1-35.

12



Alte probleme legate de bolile aparatului cardiovascular

A. Transplantul

Transplantul cardiac a fost practicat pentru prima dată la om în 1967, dar a fost grevat de o rată ridicată de rejet. Apariția ulterioară, la mijlocul anilor '80, a ciclosporinei pentru tratamentul imunosupresor, a redus semnificativ numărul pacienților cu rejet al grefei, ducând la creşterea numărului de transplante efectuate şi a ratei de succes a acestora. În prezent, supraviețuirea la 1 şi 5 ani este în jur de 90%, respectiv 80%. Limitarea majoră a transplantului cardiac o constituie găsirea donatorilor.

Criteriile de includere şi excludere pentru transplantul cardiac continuă să se modifice şi diferă oarecum în funcție de centru. În prezent, în majoritatea centrelor, limita superioară de vârstă pentru canidații la transplant este de 60-65 ani. Criteriile de excludere sunt reprezentate de acei factori sau boli concomitente care ar putea duce la creşterea morbidității sau mortalității legate de intervenție, sau care, în mod independent, determină un prognostic nefavorabil (de exemplu, hipertensiune pulmonară cu rezistență vasculară pulmonară crescută ireversibil, diabet zaharat insulino-dependent cu afectări de organe în stadiul terminal, disfuncții hepatice sau renale ireversibile).

În cazul transplantului ortotopic, inima pacientului este îndepărtată, lăsându-se pe loc pereții posteriori ai atriilor cu aferențele venoase, pentru a fi suturați la atriile inimii grefate. Ulterior se practică anastomoza vaselor mari. Schemele de tratament imunosupresor sunt diferite, dar de obicei includ o combinație de ciclosporină, azatioprină şi prednison. Există agenți mai noi, care se află în curs de evaluare, ca şi diverse alte combinații. Complicațiile post-transplant sunt rejetul, care este monitorizat prin biopsii endomiocardice din ventriculul drept, şi infecțiile. După primul an de la transplant, cauza principală de mortalitate o constituie apariția arteriopatiei coronariene pe inima transplantată. Aceasta este progresivă şi se manifestă prin proliferare miointimală difuză, care nu are caracteristicile aterosclerozei coronariene. Mecanismul de apariție nu este elucidat, însă ar putea fi vorba de un proces mediat imunologic la nivelul vaselor grefei. Angina nu apare pe inima denervată, astfel încât probele de efort standard nu pot evidenția afectarea coronariană. În aceste cazuri, pot fi utilizate examinările angiografice periodice, dar şi acestea pot fi uneori dificil de interpretat. Hipertensiunea arterială este deosebit de frecventă la pacienții transplantați. Ciclosporina poate determina hipertensiune şi nefrotoxicitate.

Dispozitivele de asistare ventriculară stângă sunt mijloace de menținere a circulației la pacienții la care hemodinamica nu poate fi susținută prin mijloace farmacologice sau prin contrapulsație intraaortică cu balon. Aceste dispozitive sunt reprezentate de o pompă care preia sângele din ventriculul stâng şi îl expulzează în aorta ascendentă toracică. Ele se utilizează pentru susținerea temporară a hemodinamicii după intervențiile chirurgicale pe cord dacă funcția cardiorespiratorie nu se reia sub tratament convențional, sau dacă apare şoc cardiogenic refractar postoperator precoce, situații în care se anticipează reluarea funcției ventriculului stâng. În plus, acestea pot fi utilizate pentru susținerea temporară a funcției cardiace a unor pacienți până când devine disponibil un cord compatibil pentru transplant.

B. Intervențiile chirurgicale

Intervențiile chirurgicale noncardiace mari la pacienții cu boli cardiace preexistente au un risc crescut de mortalitate sau complicații. Anestezia, traumatismul chirurgical, vindecarea plăgii, infecția, hemoragia şi insuficiența pulmonară pot suprasolicita o inimă deja bolnavă. Internistul este deseori pus în situația de a evalua riscul cardiovascular la aceşti pacienți şi de a contribui la tratamentul pre- şi poatoperator al acestora. Evaluarea preoperatorie implică evaluarea clinică a istoricului bolii, simptomelor prezente, capacității funcționale, funcției ventriculare, electrocardiograma şi radiografia toracică. Pentru pacienții cu anumite afecțiuni cardiace şi/sau caracteristici clinice, evaluarea preoperatorie trebuie să includă examene adiționale, cum ar fi probele imagistice de efort.

Anestezia generală reduce contractilitatea miocardică şi are şi efecte asupra sistemului nervos autonom care pot determina apariția hipotensiunii sau hipertensiunii. Anestezia regională, spinală sau epidurală, au efecte mai reduse asupra contractilității miocardice, dar şi în aceste condiții poate apare blocadă simpatică şi hipotensiune. În general, nu pare să existe o diferență în ceea ce priveşte riscurile anesteziei între anestezia generală şi cea regională la pacienții cu boli cardiace.Anestezistul trebuie să mențină adecvate ventilația, oxigenarea şi pH sanguin pe timpul intervenției. Electrocardiograma este monitorizată de rutină pe parcursul operației. Dacă afectarea cardiacă este severă, pe parcursul

intervenției trebuie monitorizate și presiunea arterială, presiunea venoasă centrală și/sau presiunea arterială pulmonară de închidere. Aritmiile cardiace sunt foarte frecvente la pacienții cu boli cardiace și ele apar mai ales în timpul inducției anesteziei și intubației. Tonusul vagal excesiv poate produce bradiaritmii care răspund în general la ajustarea profunzimii anesteziei sau la administrarea de atropină. La nevoie, se pot administra agenți antiaritmici (vezi Capitolul 8).

Unii pacienți au indicații absolute pentru intervenția chirurgicală, legate de prognosticul vital, astfel încât prezența riscului cardiac nu afectează decizia de efectuare a intervenției. Intervențiile chirurgicale de urgență se asociază cu un risc mai mare decât cele efectuate "la rece", deoarece nu există timpul necesar pentru optimizarea statusului cardiac al pacientului. Pentru intervențiile planificate, decizia de efectuare a intervenției și momentul acesteia se bazează pe estimarea preoperatorie a riscului chirurgical. Riscul cardiac este strâns legat de tipul intervenției chirurgicale. Herniorafiile și rezecția transuretrală a prostatei comportă un risc relativ mic, în timp ce în intervențiile chirurgicale toracice, abdominale sau retroperitoneale, riscul este destul de mare.

Cardiopatia ischemică este unul dintre determinanții majori ai riscului cardiac. Riscul este în mod deosebit crescut dacă intervenția are loc la scurt timp după un infarct miocardic (în primele 6 luni) sau dacă pacientul prezintă angină instabilă. În aceste situații, intervențiile planificate trebuie evitate. La pacienții stabili cu cardiopatie coronariană cunoscută și simptomatologie severă sau capacitate funcțională redusă, evaluarea preoperatorie include de regulă și probă de efort. Dacă pacientul nu poate face efort, se poate face un test de provocare cu agenți farmacologici cum ar fi scintigrafia cu thaliu-dipiridamol sau ecocardiografia cu dobutamină. Dacă aceste teste sunt pozitive, se indică angiografie coronariană preoperatorie pentru evaluarea în continuare a riscului, sau pentru aprecierea posibilităților de revascularizație.

Insuficiența cardiacă congestivă decompensată este un alt factor de risc major care trebuie tratat înaintea intervenției chirurgicale noncardiace.

Pacienții cu blocuri atrioventriculare simptomatice necesită aplicarea profilactică de pacemaker înaintea intervenției chirurgicale. Cei cu bloc bifascicular cronic sau cu bloc AV de gradul II tip I asimptomatic de regulă nu au nevoie de pacemaker înaintea anesteziei.

Pacienții cu boli valvulare tolerează intervențiile chirurgicale în funcție de status-ul lor funcțional preexistent. Riscul cel mai mare îl au pacienții cu stenoză aortică sau mitrală severă. Tratamentul insuficienței cardiace trebuie optimizat preoperator, iar pentru pacienții cu valvulopatii severe trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical al acestora înainte de intervențiile chirurgicale noncardiace planificate. La pacienții cu boli valvulare sau cu proteze valvulare trebuie să se facă profilaxia endocarditei, atunci când situația o impune.

Hipertensiunea arterială ușoară sau moderată nu afectează riscul chirurgical. Hipertensiunea severă trebuie controlată înainte de intervenția chirurgicală, ca și insuficiența cardiacă sau angina asociate acesteia.

Pacienții cu boli cardiace congenitale au un risc operator crescut, în funcție de capacitatea lor funcțională. Pacienții cu boli cardiace congenitale cianogene și policitemie au un risc crescut de hemoragii prin defecte de coagulare și trombocitopenie, și pot tolera prost hipotensiunea și hipoxia. La acești pacienți trebuie făcută și profilaxia corectă a endocarditei. Pacienții cu șunturi dreapta-stânga sunt predispuși la embolii paradoxale.

C. Sarcina

În timpul sarcinii apar modificări importante ale fiziologiei circulației sanguine. Debitul cardiac crește începând cu sfârșitul primului trimestru, atingând un nivel maxim în săptămânile 20-24, nivel care este menținut până după naștere. Creșterea debitului cardiac este însoțită de creșterea volumului-bătaie, a frecvenței cardiace și a volumului sanguin circulant, și de scăderea presiunii arteriale sistolice și a rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare. Cresc, de asemenea, consumul de oxigen și ventilația pe minut. Oboseala mai rapidă, scăderea toleranței la efort, dispneea, edemele periferice, al treilea zgomot cardiac și un suflu mezosistolic pot apare normal în sarcină. Compresia venei cave inferioare de către uterul gravid poate împiedica întoarcerea venoasă și reduce debitul cardiac. Solicitările hemodinamice din cursul sarcinii pot agrava o afectare cardiacă preexistentă, cu efecte adverse asupra mamei și uneori, și asupra fătului. Diferențierea clinică între modificările fiziologice din sarcină și agravarea unei boli cardiace poate fi, uneori, dificilă. În aceste cazuri, ecografia ar putea tranșa diagnosticul.

Îngrijirea atentă a pacientelor însărcinate cu boli cardiace preexistente permite de multe ori ducerea sarcinii la termen și nașterea fără consecințe grave asupra mamei și fătului. Există însă unele boli cardiace care asociate cu sarcina comportă un risc extrem de mare și în aceste cazuri trebuie luat în considerare avortul terapeutic în primul trimestru. Acestea sunt hipertensiunea pulmonară (primară sau secundară sindromului Eisenmenger), cardiomiopatia cu insuficiență cardiacă manifestă și sindromul Marfan cu dilatația rădăcinii aortei.

Între valvulopatiile reumatismale la femeile tinere, cea mai frecventă este stenoza mitrală. Aceasta este agravată de creșterea debitului cardiac și a frecvenței cardiace în sarcină. Incidența insuficienței cardiace crește pe măsură ce sarcina progresează. Pacientele cu stenoză mitrală au în timpul sarcinii un risc crescut de apariție a complicațiilor cum ar fi fibrilația atrială, emboliile sau endocardita. Cu toate acestea, majoritatea acestor paciente, urmărite cu atenție, pot duce sarcina la termen. Insuficiența ventriculară dreaptă poate accentua edemele periferice, staza venoasă și riscul de embolie pulmonară. La pacientele însărcinate cu stenoză mitrală și insuficiență cardiacă refractară, valvuloplastia mitrală cu balon poate constitui o alternativă a comisurotomiei chirurgicale.

Femeile cu valvulopatii mitrale sau aortice semnificative care doresc copii pot beneficia de corectarea chirurgicală a valvulopatiei înainte de concepție. Intervenția chirurgicală cardiacă în timpul sarcinii este riscantă atât pentru mamă cât

şi pentru făt (mai ales în primele 4 luni când are loc organogeneza). Pacientele cu proteze valvulare, mai ales cele care fac tratament cronic anticoagulant, prezintă probleme suplimentare. În mod normal există un gradient transvalvular în cazul valvelor protetice, iar necesităţile circulatorii crescute din timpul sarcinii pot duce la apariţia unei stenoze relative. În tratamentul anticoagulant al mamei trebuie înlocuită warfarina cu heparină, care nu traversează bariera hematoplacentară. Warfarina este teratogenă. La naştere se întrerupe heparina şi, la nevoie, se administrează protamină. Pacientele care fac tratament cu warfarină nu au voie să alăpteze, întrucât aceasta se elimină în lapte. La pacientele cu valvulopatii trebuie făcută profilaxia peripartum a endocarditei.

Supravieţuirea până la vârsta reproductivă a pacienţilor cu cardiopatii congenitale a devenit mult mai frecventă odată cu dezvoltarea tratamentului chirurgical. La aceste paciente, riscul presupus de o sarcină după corectarea chirurgicală a defectului congenital depinde de cât de complet a fost corectat defectul ca şi de modificările fiziopatologice reziduale cum ar fi disfuncţia ventriculară stângă sau hipertensiunea pulmonară. Pacientele cu boli cardiace congenitale necomplicate, cum ar fi defectul septal atrial de tip ostium secundum, tolerează în general sarcina fără probleme. Pacientele cu cardiopatii congenitale cianogene necorectate chirurgical prezintă un risc crescut în sarcină. Deseori, în aceste cazuri, boala se află la limita compensării, iar pacientele nu pot tolera suprasolicitarea hemodinamică a unei sarcini. Consecinţele hemodinamice ale sarcinii în aceste situaţii sunt creşterea şuntului dreapta-stânga şi accentuarea progresivă a cianozei mamei, ceea ce creşte riscul atât pentru mamă cât şi pentru făt. Femeile cu coarctaţie de aortă au un risc crescut de disecţie aortică în timpul sarcinii. La femeile cu cardiomegalie persistentă după cardiomiopatie peripartum, riscul creşte la sarcinile ulterioare.

Complicaţiile şi mortalitatea maternă şi fetală sunt direct legate de clasa funcţională, iar tratamentul trebuie ajustat şi optimizat pe tot parcursul sarcinii. Alegerea medicamentelor trebuie să ţină seama de efectele adverse potenţiale asupra fătului. Digitala, diureticele şi vasodilatatoarele cu acţiune directă, cum ar fi hidralazina, sunt de obicei bine tolerate. Lipsa de nocivitate a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei nu a fost dovedită. Tratamentul insuficienţei cardiace include reducerea efortului fizic şi a aportului de sare, ca şi îndepărtarea, pe cât posibil, a factorilor de agravare a insuficienţei cardiace. Pacientele cu insuficienţă cardiacă necesită spitalizare în timpul ultimelor săptămâni de sarcină. Dacă apar aritmii cardiace severe, se pot administra blocante beta-adrenergice, blocante ale canalelor de calciu şi antiaritmice din clasa I, cum ar fi chinidina sau procainamida. Amiodarona se pare că provoacă anomalii congenitale, deci trebuie evitată. Radiografiile toracice şi cateterismul cardiac trebuie evitate pe cât posibil, datorită riscurilor iradierii fătului. Majoritatea femeilor cu boli cardiace pot avea o naştere spontană vaginală la termen, deşi operaţia cezariană este uneori indicată la paciente selecţionate cu stare clinică precară.

BIBLIOGRAFIE

Cardiac Transplantation 24th Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1-64.

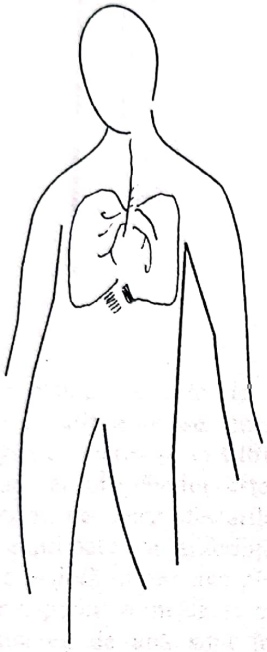
Mangana DT, Goldam L: Pre-operative assessment of patiens with known or suspected coronary disease. N Engl J Med 1995; 333: 1750-1756.

McAnutlty JH, Morton MJ, Ueland K:The heart and pregnancy. Curr Probl Cardiol 1988; 13:589-665.

Perloff JK: Pregnancy and congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 1991; 18:340-342.

Bolile respiratorii

Secțiunea II



13

Abordarea pacientului cu suferinţă respiratorie

Deşi cea mai importantă funcţie a plămânilor este de a asigura schimburile gazoase, plămânii constituie de asemenea un organ fagocitar important, un organ endocrin şi un filtru de oprit emboli. Epiteliul superficial al plămânului este, asemenea pielii, expus mediului exterior, de aceea afectările ambientale sunt în mod obişnuit exprimate ca suferinţe respiratorii. Plămânii au o contribuţie majoră în reglarea pH sanghin, iar plămânii şi căile aeriene superioare încălzesc şi umidifică aerul. Termoliza şi eliminarea de apă sunt în consecinţă funcţii constante ale plămânului, iar suferinţe sau leziuni ale plămânului afectează mai multe din aceste funcţii, de vreme ce sunt interdependente. Pentru a ajunge la un diagnostic corect al unei tulburări pulmonare, trebuie luate în considerare aceste interconexiuni. Dintre toate informaţiile pe care le poate obţine clinicianul în vederea diagnosticării şi stabilirea unei conduite terapeutice, datele cele mai importante le asigură o anamneză corectă.

ACUZELE CELE MAI FRECVENTE LA PREZENTARE

Lipsa de aer, dispneea, este probabil cea mai frecventă acuză pulmonară. Este important de a afla când a apărut dispneea şi cum s-a modificat în evoluţie. În suferinţele cronice, debutul este insidios, iar pacientul poate pune dispneea pe seama îmbătrânirii sau a lipsei de antrenament. În suferinţele acute, ca pneumotoraxul sau trombembolismul pulmonar, debutul poate fi foarte brusc. Dispneea trebuie cuantificată, ceea ce se face întrebând pacientul cât de mult poate merge pe jos în pas obişnuit. Dispneea poate fi episodică, apărând doar noaptea, la muncă, sau în decubit orizontal. Detaliile privind aceste episoade trebuie obţinute cu multă atenţie. Mulţi pacienţi cu funcţie pulmonară mult redusă sunt mai dispneici când stau culcaţi decât când stau în picioare deoarece capacitatea vitală scade în decubit orizontal. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă pot fi dispneici la orizontală, dar cel mai frecvent dispneea nu apare imediat. În schimb pacientul se poate trezi cu dispnee şi tuse la câteva ore după ce adoarme. În această situaţie, dispneea rezultă din redistribuirea progresivă a lichidului intra şi extravascular secundar schimbării poziţiei corpului. Astmul bronşic poate produce dispnee episodică şi este, frecvent, mai grav seara. Astmul ocupaţional se poate manifesta ca dispnee la reluarea lucrului după un weekend relativ confortabil sau după o lungă vacanţă departe de locul de muncă.

Tusea este probabil simptomul pulmonar cel mai bine înţeles. În general se poate considera ca fiind anormal să tuşeşti. Persoane sănătoase care trăiesc în condiţii normale pot să nu tuşească zile sau săptămâni. O tuse neproductivă este sugestia precoce cea mai frecventă de bronşită cronică secundară abuzului de tutun. Aceşti pacienţi pot nega că tuşesc, chiar dacă o fac în cursul discuţiei de câteva ori. Când li se atrage atenţia asupra acestui fapt, pacientul poate pune tusea pe seama drenajului sinusurilor, sau să considere că toţi oamenii tuşesc. Tusea poate fi singurul simptom în debutul precoce al astmului; astfel de pacienţi tuşesc la efort sau în cursul nopţii. Tusea poate să nu producă spută, fie pentru că nu există secreţii excesive în căile aeriene, fie pentru că tusea este ineficientă în a produse fluxul aerian de mare viteză în trahee necesar propulsiei secreţiilor prin laringe până în orofaringe. Această tuse ineficientă apare la pacienţi cu boală obstructivă pulmonară avansată, astm sever şi în bolile asociate cu slăbirea profundă a forţei muşchilor respiratorii, cum se întâmplă în tetraplegie şi în suferinţe neurologice cum este miastenia gravis avansată.

Producţia de spută trebuie descrisă atent - când a fost observată prima oară şi cum a evoluat. Mulţi pacienţi neagă expectorarea chiar dacă mai târziu pot conştientiza producţia de spută. O situaţie tipică este cea care apare în bronşita cronică, când pacientul produce spută prin tuse viguroasă doar la trezire - tusea din restul zilei poate să nu mai producă spută. Volumul sputei produsă trebuie estimat - pacientul poate fi de folos aproximând cantitatea. Întrebaţi-l "Cât de multă spută produceţi în 24 h - o linguriţă plină, o lingură, jumătate de ceaşcă, mai mult?". Caracterul sputei trebuie descris, iar acest caracter se poate modifica în cursul evoluţiei bolii. Cele mai multe din afecţiunile obişnuite pulmonare produc spută limpede de natură mucoasă. Uneori poate fi gălbuie sau verzuie, poate fi prezent şi sânge. Când există o hemoptizie asociată, trebuie descrise caracterul şi cantitatea de sânge. Cauza cea mai frecventă de hemoptizie variază funcţie de regiunea geografică. În Statele Unite se datorează bronşitei cronice; în ţările în curs de dezvoltare este cel mai frecvent datorată tuberculozei. Hemoptizia este descrisă cel mai frecvent ca fiind o pată mică de sânge amestecată cu spută mucoasă sau gălbuie. În edemul

pulmonar, sputa poate fi spumoasă şi roz sau roşie, cu sânge mai egal distribuit în spută. Mai puţin frecvent, hemoptizia poate consta mai ales din sânge, iar pacientul poate expectora sânge roşu aprins sau închis în cantităţi mari. Când volumul de sânge este mare, cu sau fără cheaguri, sunt mai probabile afecţiuni ca neoplazie, tuberculoză sau boală pulmonară cavitară datorată infecţiilor. Hemoptizia masivă este definită ca având un volum ≥ 600 ml în 24 h. Un astfel de episod constituie o urgenţă şi poate fi fatal. De aici, în unele situaţii, hemoptizia poate fi consecinţa unei sângerări în căile aeriene superioare, chiar dacă sângele este expectorat prin tuse. Unii pacienţi confundă hematemeza cu hemoptizia.

Durerea toracică este printre cele mai frecvente acuze cu care pacientul ajunge la medicul generalist. În multe cazuri cauza nu poate fi identificată, chiar după o căutare atentă; în aceste situaţii pacientul este asigurat de obicei că durerea nu este consecinţa unei afecţiuni grave. Durerea toracică poate fi produsă de boli ale sistemului musculo-scheletal, de inimă şi aortă, de esofag, de nervii care inervează peretele toracic şi conţinutul lui, structurile mediastinale, pleura şi pericardul.

Plămânii nu sunt sensibili la durere. Durerea pleuritică este foarte caracteristică - pacientul descrie o durere severă, ascuţită pe cutia toracică sau abdomenul superior, asociată cu inspirul profund sau tusea. Pacientul îşi poate imobiliza toracele prin limitarea selectivă a expansiunii toracice de partea afectată. Durerea pleuritică poate apare în fracturi costale, boli ale pleurei sau plămânului ca pneumonia, revărsat pleural, empiem sau pneumotorax. Durerea asociată bolilor esofagului sau spasmului esofagian poate mima foarte bine angorul pectoral. Durerea de perete anterior toracic, care poate fi reprodusă prin exercitarea de presiune asupra articulaţiilor sternocostale, se consideră în general că este produsă de inflamaţia acestora din urmă (sindromul Tietze). Când sursa durerii este pleura ce acoperă diafragmul, durerea poate fi descrisă în umăr (de vreme ce aceste zone sunt inervate de nervul frenic). Când nervii intercostali sunt afectaţi de un herpes zoster, primul simptom poate fi o durere intensă, constantă, unilaterală, iar când nu există erupţia cutanată asociată, cauza poate să nu fie identificată până la apariţia erupţiei caracteristice.

Un istoric detaliat al fumatului este esenţial. Detaliile trebuie să cuprindă vârsta debutului fumatului şi o estimare a numărului de ţigări fumate pe zi de-a lungul anilor. Aceste detalii sunt importante chiar dacă pacientul a întrerupt fumatul cu ani în urmă. Un istoric ocupaţional detaliat este important când se identifică o afectare cronică a căilor respiratorii sau a interstiţiului pulmonar. Acest lucru se poate face cel mai bine punând pacientul să înceapă cu descrierea primei slujbe pe ca a avut-o şi după aceea, la rând, până când este descrisă ultima sau actuala slujbă. Se cere atenţie deosebită asupra posibilităţilor de expunere la gaze toxice şi particule inhalate, precum fibrele de azbest sau alţi silicaţi. Trebuie cunoscute zona de reşedinţă sau călătorii recente la mare distanţă. Trebuie studiată posibila asociere între hobby-uri şi expunerea la prafuri potenţial toxice şi solvenţi. Bolile congenitale pot produce afecţiuni cronice cu debut precoce al simptomatologiei, precum în sindromul ciliar imobil care produce episoade repetate de pneumonie şi bronşite, sau în sindromul deficienţei de α_1 antitripsină, care produce dispnee la adulţii tineri.

EXAMENUL CLINIC

Examenul clinic al toracelui poate furniza o bogăţie de informaţii folositoare la diagnostic şi tratament în spital, terapie intensivă sau dispensar. Dezvoltarea completă a abilităţilor în examinarea toracelui permite ca examinatorul să fie un bun observator, atent la micile detalii (Tabelul 13-1). Primul pas este de a asculta respiraţia pacientului şi, dacă este posibil, tusea. Sunetul tusei poate spune multe lucruri. O tuse viguroasă indică faptul că individul îşi poate păstra căile aeriene superioare libere de secreţii, iar dacă există secreţii în căile superioare, tusea va produce spută. Sunetul produs de tuse poate oferi unei urechi antrenate o estimare asupra capacităţii vitale şi a debitului fluxului expirator. De multe ori tusea evidenţiază wheezing audibil care nu a fost auzit în timpul respiraţiei liniştite. O tuse slabă poate evidenţia zgomotul gâlgâitor, făcut de secreţiile din căile aeriene superioare şi trahee chiar dacă nu se produce spută datorită forţei scăzute a tusei.

În final, este notabil că inspirări profunde repetate produc tuse la pacienţii care au căi aeriene inflamate, ca în astm şi bronşită. În consecinţă, tusea poate fi la fel de individualizată şi de caracteristică ca şi suflurile cardiace.

În timpul observării respiraţiei unui pacient, se notează frecvenţa respiratorie. Majoritatea adulţilor respiră cu frecvenţe < 18/min, prin expansiunea simetrică a cutiei toracice şi a abdomenului (datorată mişcării de coborâre a diafragmului). Pe măsură ce efortul respirator creşte, pacientul începe să-şi folosească muşchii intercostali şi

TABELUL 13-1 Abordul sistematic al examenului clinic al toracelui

I. Inspecţie
- Impresii iniţiale - agitaţie, şuierat, malnutriţie, etc.
- Frecvenţă respiratorie, amplitudine şi tip de respiraţie
- Mişcări nesincrone ale cuştii toracice şi abdomenului
- Tiraj costal, supraclavicular sau suprasternal
- Tracţiune traheală
- Cianoză
- Hipocratism digital sau pete de nicotină
- Utilizarea musculaturii respiratorii accesorii
- Respiraţii cu buzele strânse
- Forma peretelui toracic şi eventualele deformaţii.

II. Palpare
- Deviaţie traheală
- Ampliaţii respiratorii (globale/local)
- Freamătul vocal
- Frecătură pleurală
- Limfadenopatii
- Emfizem subcutanat

III. Percuţie
- Normal, mat sau hipersonor

IV. Auscultaţie
- Sunete respiratorii (prin căile aeriene mici) - se aude murmur vezicular.
- Sunete respiratorii bronşice asociate cu pectorilocvie şoptită şi egofonie indică condensare pulmonară.
- Sunete supraadăugate - pot fi absente, sibilante, crepitante sau frecături pleurale.

diafragmul mai intens, iar dacă este necesar un efort şi mai mare, poate fi recrutat grupul muscular scalen. Examinatorul nu poate observa contracţia muşchilor scaleni. Pentru a o face, examinatorul ar trebui să-şi aşeze vârfurile degetelor II, III şi IV în fosa supraclaviculară şi să apese în jos. Ţinând mâna în această poziţie câteva cicluri respiratorii permit sesizarea contracţiei acestor muşchi care devin fermi la fiecare inspiraţie. Aceşti muşchi sunt utilizaţi aproape în continuu de pacienţii cu boală pulmonară obstructivă avansată, şi sunt folosiţi de majoritatea pacienţilor în cursul episoadelor de dispnee medie şi severă. Ultimul muşchi recrutat pentru activitate intensă este sternocleidomastoidian. Când acest muşchi se contractă la fiecare inspir (se observă mai bine prin palpare decât prin inspecţie), pacientul face un efort aproape maximal de a respira. Astfel de pacienţi nu pot continua aceste eforturi maximale de a respira pentru perioade îndelungate, ceea ce poate duce la insuficienţă respiratorie. Pacienţii cu boală pulmonară obstructivă datorată emfizemului pot folosi respiraţia cu gura-pungă pentru a uşura dispneea.

Mişcările anormale ale peretelui toracic pot oferi indicii importante asupra diagnosticului. Atunci când cutia toracică şi abdomenul nu se mişcă sincron, poate fi vorba de paralizie intercostală şi/sau diafragmatică. Pacienţii cu boală pulmonară obstructivă avansată sau astm sever pot avea diafragmul orizontal. Pe măsură ce diafragmul se orizontalizează, partea inferioară a cutiei toracice este trasă în interior în inspir - un semn care poate fi observat doar când este extrem. Mai frecvent este detectat atunci când examinatorul îşi aşează mâinile pe baza toracelui anterior şi observă dacă mâinile se mişcă împreună sau separat în inspir. Atunci când mâinile se mişcă împreună, diafragmul este orizontalizat, ceea ce indică că toracele este hiperinflat. Traheea poate fi deviată de pe linia mediană atunci când există o deplasare a mediastinului, aşa cum se întâmplă într-un pneumotorax mare sau colecţie lichidiană pleurală masivă. Freamătul vocal este vibraţia palpabilă asociată cu vorbirea, detectată prin aşezarea mâinilor pe peretele toracic în timp ce pacientul repetă un cuvânt sau un număr . Prezenţa de lichid în cavitatea pleurală sau colapsul pulmonar într-un pneumotorax reduc marcat aceste vibraţii. Percuţia peretelui toracic este de ajutor atunci când aerul pulmonar este înlocuit de lichid sau o structură solidă. Un freamăt crescut, aşa cum apare în condensările pulmonare, este mai greu de observat şi este rareori de ajutor.

În cursul auscultaţiei, examinatorul trebuie să compare cele două jumătăţi toracice în puncte echidistante faţă de linia mediană. Zgomotele respiratorii sunt primele evaluate. Toate persoanele sănătoase au trei tipuri de zgomote respiratorii: ascultaţia traheei relevă un zgomot respirator bronşic, auscultaţia chiar lateral de linia mediană, lângă bifurcaţia bronşică, relevă zgomote respiratorii bronhoveziculare, iar auscultaţia în zona pulmonară periferică, unde nu există decât căi aeriene mici şi alveole, relevă zgomote respiratorii veziculare. În bolile pulmonare murmurul vezicular este, de obicei, înlocuit cu zgomot bronhovezicular şi, mai rar, de zgomot respirator bronşic. Tipul de zgomot respirator auzit este determinat în timp ce examinatorul ascultă pacientul care stă la marginea patului, respirând cu gura deschisă, cu respiraţii relativ profunde. Un zgomot bronşic este caracterizat prin durata mai mare a zgomotului expirator decât a celui inspirator, în contrast marcat cu zgomotul vezicular, unde durata timpului inspirator este de trei până la cinci ori mai lungă decât sunetul expirator. Un zgomot respirator bronhovezicular este acela în care duratele inspirului şi expirului sunt aproximativ egale. Un zgomot respirator vezicular de intensitate normală auzit pe tot câmpul pulmonar este semn de valoare pentru un ţesut pulmonar normal. Zgomotele bronhoveziculare auzite în periferie sunt anormale, dar nespecifice: aproape toate anomaliile pulmonare produc acest efect. Atunci când zgomotele respiratorii bronşice înlocuiesc zgomotele veziculare, se poate să fie o condensare pulmonară (nu există aer în spaţiile alveolare).

TABELUL 13-2 Semne clinice în bolile pulmonare frecvente

Boala	Deplasare mediastin	Mişcarea peretelui toracic	Freamătul vocal	Sonoritate	Zgomote respiratorii	Zgomote supraadăugate	Sunete vocale
Pleurezie	Deplasarea cordului de partea opusă	Micşorată în zona afectată	Absent sau mult scăzut	Mat	Absente, suflu bronşic la marginea superioară	Absenţe, frecătură pleurală	Absente, crescute cu egofonie la limita sup.
Condensare	Fără	Micşorată	Crescut sau normal	Mat	Bronhial	Crepitante	Crescut cu egofonie şi pectorilocvie şoptită
Pneumotorax	Deviaţie traheală de partea opusă dacă este sub tensiune	Micşorată	Absent	Hipersonor	Absente sau scăzute	Absente	Absente
Atelectazie	Tracţiune de aceeaşi parte	Micşorată	Variabil	Mat	Absente sau scăzute	Pot fi auzite crepitanţe	Absente
Bronhospasm	Fără	Scăzută simetric	Normal sau scăzut	Normal sau scăzut	Bronhovezicular	Wheezing	Normale sau scăzute
Fibroză interstiţială	Fără	Scăzută simetric	Normal sau scăzut	Normal	Bronhovezicular	Crepitanţe la sfârşitul inspirului neafectate de tuse sau postură	Normale

Zgomotele bronșice se ascultă de asemenea la limita superioare a unei colecții lichidiene. Atunci când există condensare, examinatorul ar putea observa că vibrațiile vocale sunt bine transmise la perete. În mod normal, atunci când unui pacient i se cere să numere cu voce șoptită, cuvintele nu pot fi înțelese în timp ce se ascultă prin stetoscop, cu diafragma lipită bine de peretele toracic. În dreptul zonelor de condensare, aceste cuvinte sau numere șoptite se aud clar (pectorilocvie șoptită). Micile zone de condensare se identifică optim cerând pacientului să repete litera "I". În dreptul zonelor de condensare, sunetul pronunției unui "I" lung este auzit ca un "EI" lung, cu țintă nazonată marcată (egofonie).

După evaluarea sunetelor respiratorii, următorul pas este de a asculta eventualele zgomote suplimentare care nu sunt prezente în mod normal. Acestea pot fi crepitante (raluri), wheezing sau zgomote pleurale. Wheezingul poate avea tonalitate înaltă sau joasă și poate apare în inspir sau în expir sau în ambele. Wheezingul cu tonalitate înaltă este un sunet muzical, iar când este localizat sugerează obstrucție bronșică parțială, așa cum se întâmplă în caz de stenoză prin compresie, strictură sau corp străin.

Wheezingul difuz apare în astm, boli pulmonare obstructive cronice, bronșita cronică și, uneori, în edemul pulmonar. Wheezingul care nu se aude în cursul respirației normale poate fi decelat atunci când se cere pacientului să facă un expir forțat, ca atunci când se măsoară capacitatea vitală, sau când este rugat să inspire și să expire rapid, cu respirație superficială (gâfâit).

Crepitantele sunt secvențe scurte de sunete discontinue care sunt aproape întotdeauna auzite în inspir și rareori în expir. Atunci când secrețiile stagnează în trahee, se produce un sunet gâlgâitor care poate fi auzit de lângă pat fără utilizarea unui stetoscop. Crepitanțele ce se pot auzi numai cu stetoscopul sunt produse în general atunci când căile aeriene mici se deschid brusc în inspir. Deși se folosesc termeni de „coarse crackles" (subcrepitante) și „fine crackles" (crepitante) pentru descrierea acestor sunete, aceștia termeni nu sunt specifici și nu aduc informații utile pe care să te poți baza. Abordul recomandat este descrierea momentului respirator în care se aud crepitantele. Crepitantele care se aud numai la sfârșitul inspirului se ascultă în bazele plămânului la majoritatea indivizilor normali când ajung la 50-60 ani. Obezitatea produce crepitante ce se aud la sfârșitul inspirului, ca și edemul pulmonar, pneumonia și delectazia. Afecțiunile pulmonare care scad complianța pulmonară produc crepitanțe cel mai frecvent la sfârșitul inspirului. Crepitanțele ce se aud la mijlocul inspirului, care se termină înaintea sfârșitului inspirului apar în bronșită și boli pulmonare obstructive cronice.

Sunetele pleurale apar atunci când pleura viscerală și cea parietală sunt inflamate. În timp ce aceste suprafețe alunecă una peste cealaltă în cursul ciclului respirator, se aude un sunet scârțâitor. Zgomotul este comparat cu cel produs de mersul prin zăpadă proaspătă. Uneori sunetul se aude fie numai în inspir, fie numai în expir. Când este implicată pleura mediastinală, mișcarea cardiacă poate produce același sunet, așa cum apare în pneumomediastin.

Semnele tipice ale unor afecțiuni pulmonare frecvente sunt în Tabelul 13 - 2.

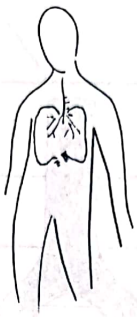
BIBLIOGRAFIE

Braman SS (ed.): Pulmonary signs and symptoms. Clin Chest Med 1987; 8:177-334.

Nath AR, Chapel LH: Inspiratory crackles early and late. Thorax 1974; 29:223-227.

Sapria JD: About egophony. Chest 1995; 108:867.

14



Aspecte anatomo - fiziologice

Funcţia principală a plămânului este aceea de a primi sânge din ventriculul drept, de a-i scădea conţinutul în dioxid de carbon crescându-i conţinutul de oxigen şi de a-l întoarce în ventriculul stâng. Necesităţile variază dramatic, de la nivelul bazal de 3-4 ml de O_2 sau CO_2 kg^{-1} . min^{-1} până la 60 ml O_2 sau CO_2 $kg^{-1}.min^{-1}$ la capacitatea de efort maximal. Pentru a realiza acest lucru, este necesar ca suficient de mult sânge şi de aer să fie aduse în contact pe o suprafaţă suficient de mare care să permită schimburi gazoase rapide şi adecvate.

CĂILE RESPIRATORII

Structură

Aerul inspirat traversează un traseu complex până în alveole. Nasul şi faringele încălzesc, umidifică şi filtrează aerul de particule şi de gazele hidrosolubile. Aerul trece apoi în laringe, care este un complex format din cartilagii şi muşchi, care rămâne deschis în cursul inspirului şi se închide în cursul deglutiţiei şi al manevrelor ce necesită creşterea presiunii intratoracice, cum sunt defecaţia şi voma. Pe măsură ce aerul trece prin laringe în trahee, este încălzit la 37^0C, umidificat 100% şi filtrat de aproape toate particulele cu diametrul > 10 µm.

Traheea este un tub de 10 - 12 cm format din cartilagii în formă de U cu o membrană fibroasă posterioară. Traheea se divide în cele 2 bronhii principale la nivelul carinei. Bronhia principală dreaptă păstrează în mai mare măsură direcţia traheei, de aceea corpii străini aspiraţi tind să ajungă în dreapta. Căile aeriene continuă să se dividă, iar în căile mai mici cartilajul începe să devină incomplet şi chiar dispare când diametrul căilor ajunge la 1- 2 mm diametru. Primele 19 diviziuni, terminând cu bronşiolele terminale, asigură o expansiune enormă şi rapidă a ariei de secţiune totală a căilor aeriene, care creşte de la 2,5 cm^2 la nivelul traheei până la aproximativ 900 cm^2 (Fig. 14 - 1). Dincolo de acest punct există trei generaţii de bronhiole respiratorii ai căror pereţi sunt compuşi în măsură din ce în ce mai mare din alveole. Această structură anatomică progresează spre ducte alveolare şi culminează în sacii alveolari. În acest punct, aria de secţiune totală a membranei alveolocapilare a crescut la 70 - 80 m^2.

Suprafaţa epitelială a membranei alveocapilare, locul unde se fac schimburile gazoase, este tapiţată în primul rând de pneumocite plate de tip I, care sunt aşezate pe o membrană bazală subţire. Intercalate între celulele de tip I se găsesc celulele cilindrice de tip II, care produc surfactant, substanţa tensio - activă care acoperă suprafaţa alveolelor şi ductelor alveolare.

După o leziune semnificativă a membranei alveolo-capilare, aceste celule proliferează şi sunt probabil responsabile de refacerea acesteia.

VENTILAŢIA

În inspir, contracţia muşchilor respiratori creşte volumul intratoracic, ceea ce scade presiunea în căile respiratorii sub presiunea atmosferică şi face ca aerul să pătrundă în plămâni. Expirul este pasiv, datorită elasticităţii intrinseci a plămânilor şi a pereţilor toracici care readuc volumul sistemului la mărimea de repaus. În caz de necesităţi ventilatorii crescute, muşchii expiratori pot fi cooptaţi pentru evacuarea aerului din plămâni.

În grupa muşchilor respiratori intră diafragmul, muşchii intercostali şi accesori, şi muşchii abdominali. Diafragmul este principalul muşchi al inspirului, iar atunci când se contractă apasă conţinutul abdominal, făcând coastele să se mişte în sus şi exterior. Creşterea presiunii abdominale produce o mişcare spre exterior a peretelui abdominal, semnul clinic principal al contracţiei diafragmului. Muşchii intercostali şi accesori, care nu sunt de obicei folosiţi în respiraţia liniştită, în principal muşchii sternocleidomastoidieni scaleni, facilitează inspirul direct prin ridicarea peretelui toracic. În emfizemul grav, diafragmul îşi asumă o formă aplatizată, mai degrabă decât forma boltită obişnuită. Acest lucru alterează grav mişcarea peretelui toracic: în loc de a mişca partea inferioară a cuştii toracice în sus şi spre exterior, diafragmul aplatizat trage cuşca toracică spre interior, în inspir. Muşchii abdominali cresc presiunea abdominală şi împing diafragmul relaxat în sus în cursul expirului şi în alte situaţii care cer creşterea presiunii intratoracice, cum se întâmplă în tuse. Un expir este de obicei pasiv, activitatea muşchilor expiratori nefiind necesară, doar dacă necesităţile ventilatorii sunt mai mari sau dacă există un grad semnificativ de obstrucţie bronşică.

Muşchii respiratori, la fel ca orice muşchi scheletic, vor obosi dacă sunt utilizaţi în condiţii de stres suficient de mult. Un antrenament adecvat poate induce o creştere mică dar semnificativă a forţei şi anduranţei lor.

Se menţine de asemenea relaţia între lungimea fibrei în repaus şi tensiunea dezvoltată. Pentru muşchii respiratori, lungimea poate fi tradusă în volum pulmonar, iar când lungimea este crescută, cum se întâmplă în emfizem, eficienţa muşchilor inspiratori este scăzută (Fig. 14 - 2).

Pentru a creşte volumul intratoracic, muşchii respiratori trebuie să învingă forţe elastice şi rezistive. Dacă la o persoană sănătoasă s-ar scoate plămânii din torace, aceştia s-ar colapsa, în timp ce volumul peretelui toracic ar

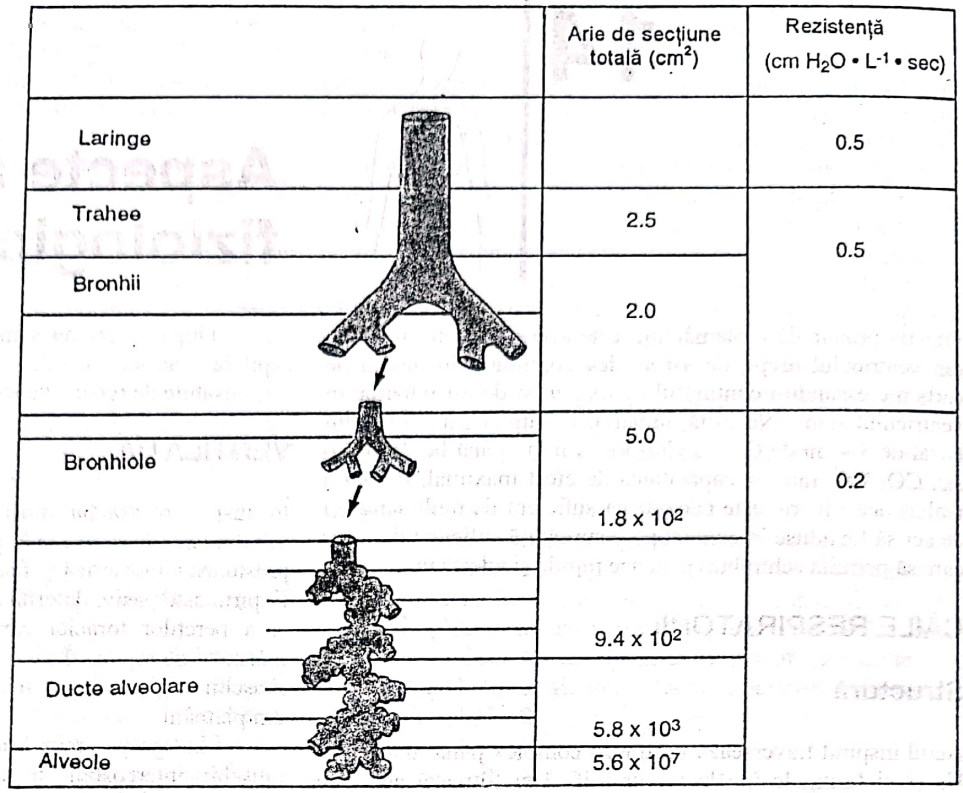


Figura 14 -1

Subdivizarea căilor aeriene și nomenclatura lor. Aria de secțiune totală crește enorm când ajungem la nivelul căilor aeriene mici, periferice (Adaptat din Weibel ER: Morphometry of the Human Lung. Berlin, Springer, 1963; cu acordul autorilor).

crește la aproximativ 80% din capacitatea totală a spațiului toracic. De aceea, când sunt combinate, plămânii și peretele toracic trag în direcții opuse, iar volumul de repaus al sistemului, capacitatea reziduală funcțională (CRF), apare la un volum la care tracțiunea spre exterior a peretelui toracic egalează tracțiunea spre interior a plămânilor, ceea ce apare la mai puțin de 50% din capacitatea pulmonară totală (CPT).

Modificările elasticității sunt de obicei măsurate prin funcția inversă: complianța care este modificarea în volum sau în presiune. La plămânii normali, în apropierea CRF, este necesar în medie 1 cm H_2O pentru a umple plămânii cu 200 ml aer (Fig. 14 - 3), ceea ce înseamnă că complianța la acest volum este 200 ml/cm H_2O. Totuși, în apropierea CPT, plămânii și peretele toracic devin mai rigide, necesitând presiuni de umflare mai mari. Complianța scade în fibroza pulmonară sau edem pulmonar și crește în emfizem. Complianța normală a peretelui toracic este de asemenea de 200 ml/cm H_2O care poate fi scăzută în cazuri de anomalii ale scheletului precum scolioza, sau crescută în caz de pierdere a tonusului mușchilor din bolile neuromusculare.

A doua forță ce trebuie învinsă de mușchii respiratori este rezistența aerului, definită ca fiind gradientul presional împărțit la debitul aerian, și este de obicei 1-2 cm $H_2O \cdot L^{-1} \cdot sec^{-1}$. Este foarte dependentă de suprafața totală de secțiune a căilor aeriene, și de aceea, chiar dacă luate individual căile aeriene periferice sunt înguste, contribuția lor la rezistența totală a căilor respiratorii este mică, din cauza creșterii suprafeței de secțiune totală (vezi Fig. 14 -1). Mulți factori influențează rezistența căilor aeriene. O creștere în volumul pulmonar scade rezistența datorită efectului de pripon al alveolelor asupra căilor aeriene. Alți factori care influențează rezistența căilor aeriene sunt contracția musculaturii netede bronșice (bronhospasm), compresia intrinsecă sau extrinsecă a căilor aeriene și compresia dinamică a expirului forțat.

Travaliul respirator este produsul gradientului presional realizat și modificarea de volum. La subiecții normali, acesta reprezintă o parte minoră din energia totală utilizată de corp (4 - 5%), chiar în condiții de necesități ventilatorii crescute cum apar în timpul efortului. Totuși, în caz de boală pulmonară, pe măsură ce travaliul respirator crește, necesarul de O_2 al mușchilor respiratori poate deveni neobișnuit de mare, până la chiar 30% din consumul total de O_2 al organismului. În aceste condiții, beneficiul adus de orice creștere a schimburilor gazoase obținută prin creșterea ventilației poate fi anulat, chiar depășit de creșterea consumului de O_2 și de producția de CO_2 a mușchilor respiratori.

Aerul pătruns în plămâni se împarte în partea care intră în regiunile pulmonare ce participă la schimburile respiratorii, volumul alveolar (V.A.), și partea care rămâne în conductul căilor aeriene - spațiul mort (V.M.). La sfârșitul expirului, VM este plin cu aer deja echilibrat cu sângele din capilarele pulmonare, prin urmare la inspirul următor cantitatea de aer proaspăt care ajunge la alveole este egală cu volumul fluxului (VF) minus VM. VM reprezintă până la 20-40% din VF normal.

Distribuția VA în interiorul plămânului depinde de presiunea pleurală regională. În mod normal, presiunea pleurală este mai negativă la vârful plămânului și devine mai puțin negativă pe măsură ce coborâm spre bază . Acest gradient rezultă dintr-o combinație între gravitația datorată masei pulmonare și stresurile variate impuse de forma plămânului și a peretelui toracic. Ca rezultat al acestui gradient, bazele pulmonare sunt mai bine ventilate decât vârfurile.

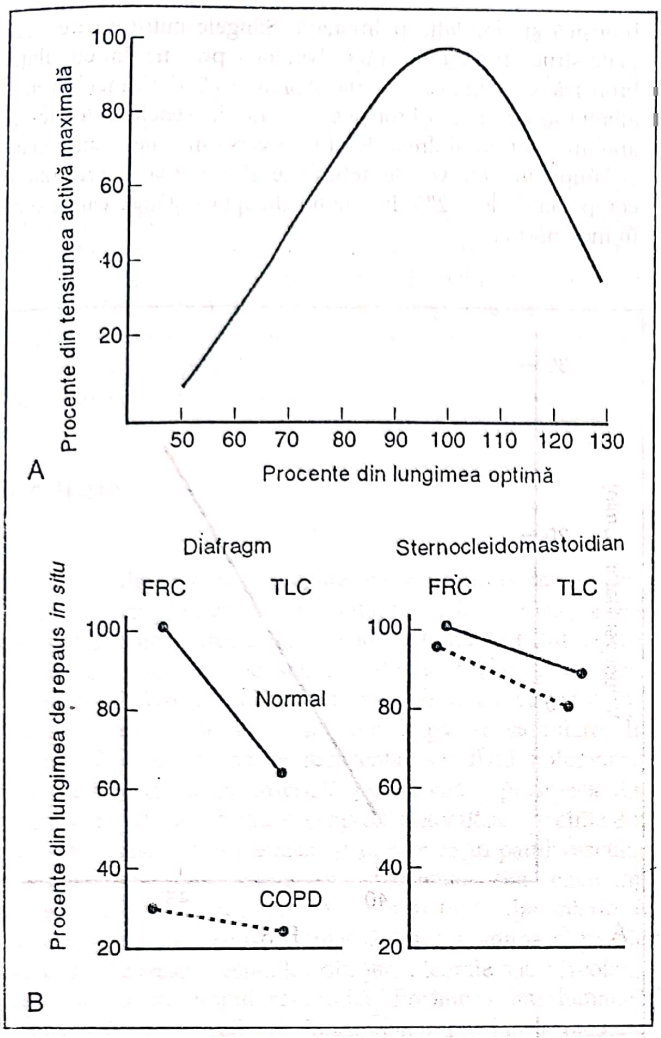


Figura 14-2
A: Grafic lungime - tensiune pentru diafragm. La lungimi superioare sau inferioare celei optimale *in situ* de repaus, gradul de tensiune generată scade. B: Modificarea lungimii diafragmului şi respectiv sternocleido-mastoidian la capacitatea reziduală funcţională (CRF) şi capacitate pulmonară totală CPT cu subiect normal şi la un pacient cu bronhopneumopatie cronică obstructivă BPCO şi hiperinflaţie. Creşterea CRF scade lungimea de repaus a diafragmului astfel încât contracţia în inspir devine ineficientă. În consecinţă, expansionarea cutiei toracice devine mai dependentă de contracţia muşchilor accesori. (Din Druz WS, Danon J, Fishman HC, at all: Approaches to assessing respiratory muscles function in respiratory disease. Aen Rev respir Dis 1979; 119; 145; cu permisiunea autorilor).

Controlul ventilaţiei

Reglarea precisă a ventilaţiei necesare adaptării la nevoile metabolice variabile se face prin echilibrarea volumului de aer inspirat şi a frecvenţei inspiratorii prin intermediul funcţiei integrative a celor 3 componente ale sistemului de control respirator: centrii de control respirator, receptorii respiratori şi efectorii respiratori (Fig. 14 - 4).

Centrii de control ai respiraţiei

Neuronii care controlează respiraţia sunt localizaţi la câteva nivele ale trunchiului cerebral. Reţeaua cea mai importantă se găseşte la nivelul bulbului, unde îşi are originea ritmul respirator. Aceşti neuroni bulbari primesc aferenţe de la punte, ceea ce, deşi nu este necesar respiraţiei ritmice, pare să realizeze acordul fin al schemei respiratorii. Centrii din trunchiul cerebral sunt răspunzători de controlul automat al respiraţiei, dar cortexul cerebral le poate modula activitatea în perioadele de activitate pentru a permite vorbirea şi alte activităţi ce necesită control voluntar al ventilaţiei.

Receptorii respiratori

Receptorii respiratori sunt chemoreceptori centrali şi periferici şi receptori senzitivi din peretele toracic şi plămâni. Chemoreceptorii centrali, localizaţi pe faţa ventrală a bulbului, răspund rapid la orice creştere a concentraţiei de CO_2 sau ioni de hidrogen prin creşterea ventilaţiei (Fig. 14-5A).

În condiţii normale, aceşti receptori sunt foarte sensibili, păstrând Pa CO_2 constantă în pofida producţiei variabile de CO_2. În contrast, hipoxia nu acţionează ca un stimulant central respirator, în schimb deprimă chemoreceptorii centrali. Invers, chemoreceptorii periferici, localizaţi în sinusurile carotidiene, sunt activaţi mai ales de hipoxie şi mai puţin de CO_2 şi ionii de hidrogen. Aceştia sunt, de asemenea, sensibili la scăderi ale tensiunii arteriale, ceea ce pare să explice hiperventilaţia care apare în şoc. Spre deosebire de răspunsul liniar la P CO_2, răspunsul respirator la hipoxemie este hiperbolic, iar o reducere a PO_2 produce doar

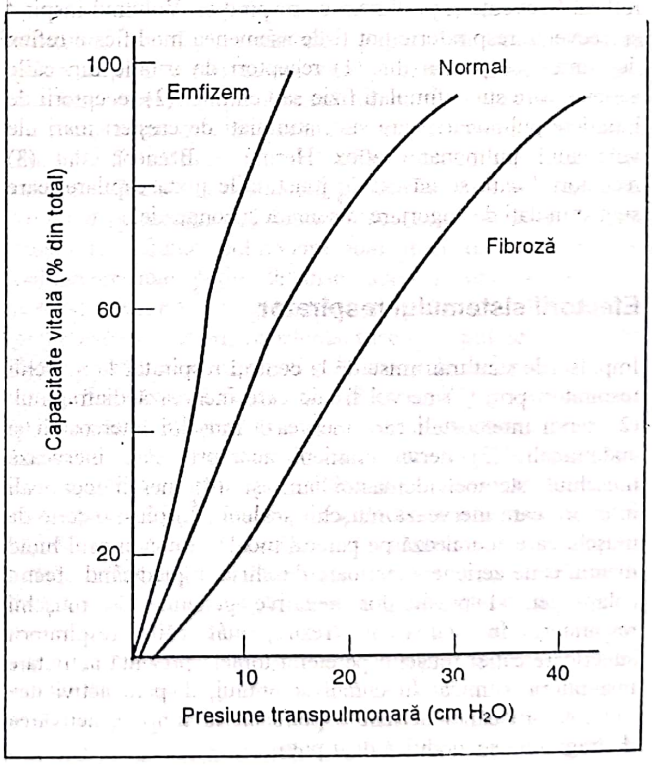


Figura 14 - 3
Curbele de complianţă la sănătoşi şi pacienţi cu emfizem şi fibroză pulmonară. O creştere în presiunea transpulmonară, necesară pentru a obţine un anumit volum pulmonar, creşte travaliul respirator.

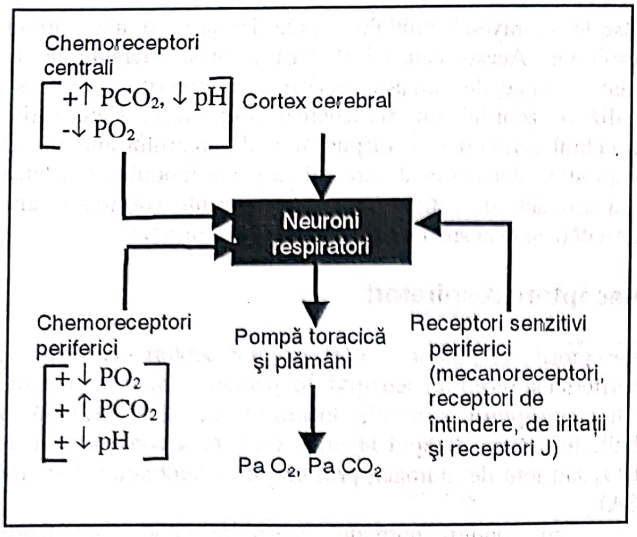


Figura 14 - 4

Reprezentare schematică a sistemului de control respirator. Neuronii respiratori din trunchiul cerebral primesc informații de la chemoreceptori, receptorii senzitivi periferici și de la cortexul cerebral. Informațiile sunt integrate iar impulsul nervos eferent este transmis pompei toracice și la plămâni.

o mică creștere a ventilației până când există o hipoxemie semnificativă ($PO_2 < 60$ mm Hg) (Figura 14 - 5 B)

Mecanoreceptorii din peretele toracic sunt stimulați de întinderea mușchilor intercostali și modulează pe cale reflexă frecvența și profunzimea respirației. Volumul inspirat și frecvența respiratorie pot fi de asemenea modificate reflex de stimuli ce provin din (1) receptori de iritație din căile aeriene, care sunt stimulați fizic sau chimic; (2) receptorii de întindere pulmonari, care sunt stimulați de creșteri mari ale volumului pulmonar (reflex Hering - Breuer); sau (3) receptori J care se găsesc în joncțiunile juxta capilare, care sunt stimulați de angorjare vasculară și congestie.

Efectorii sistemului respirator

Impulsurile sunt transmise de la centrul respirator la mușchii respiratori prin (1) nervul frenic care inervează diafragmul; (2) nervii intercostali care inervează mușchii intercostali și abdominali; (3) nervii cranieni accesori, care inervează mușchiul sternocleidomastoidian; și (4) nervii cervicali inferiori, care inervează mușchii scaleni . În plus, o serie de mușchi care acționează pe palatul moale, limbă și osul hioid mențin căile aeriene superioare deschise împiedicând efectul colapsogen al presiunilor negative generate de mușchii respiratori. În starea de trezire, atât căile respiratorii superioare cât și mușchii peretelui toracic prezintă activitate inspiratorie ritmică. În cursul somnului, dispare activitatea musculaturii căilor aeriene superioare, în timp ce activarea diafragmului se modifică doar puțin.

VASELE SANGHINE

Structură

Plămânii primesc sânge prin 2 sisteme vasculare - circulația bronșică și circulația pulmonară. Sângele nutritiv care irigă toate structurile cu excepția alveolelor provine din circulația bronșică, cu originea în aortă. Aproape 1/3 din sângele venos aferent al circulației bronșice se varsă în venele sistemice și apoi în ventriculul drept. Restul se varsă în venele pulmonare și, împreună cu venele tebesiene din inimă, reprezintă o componentă de 1-2% din șuntul dreapta - stânga care există în mod normal.

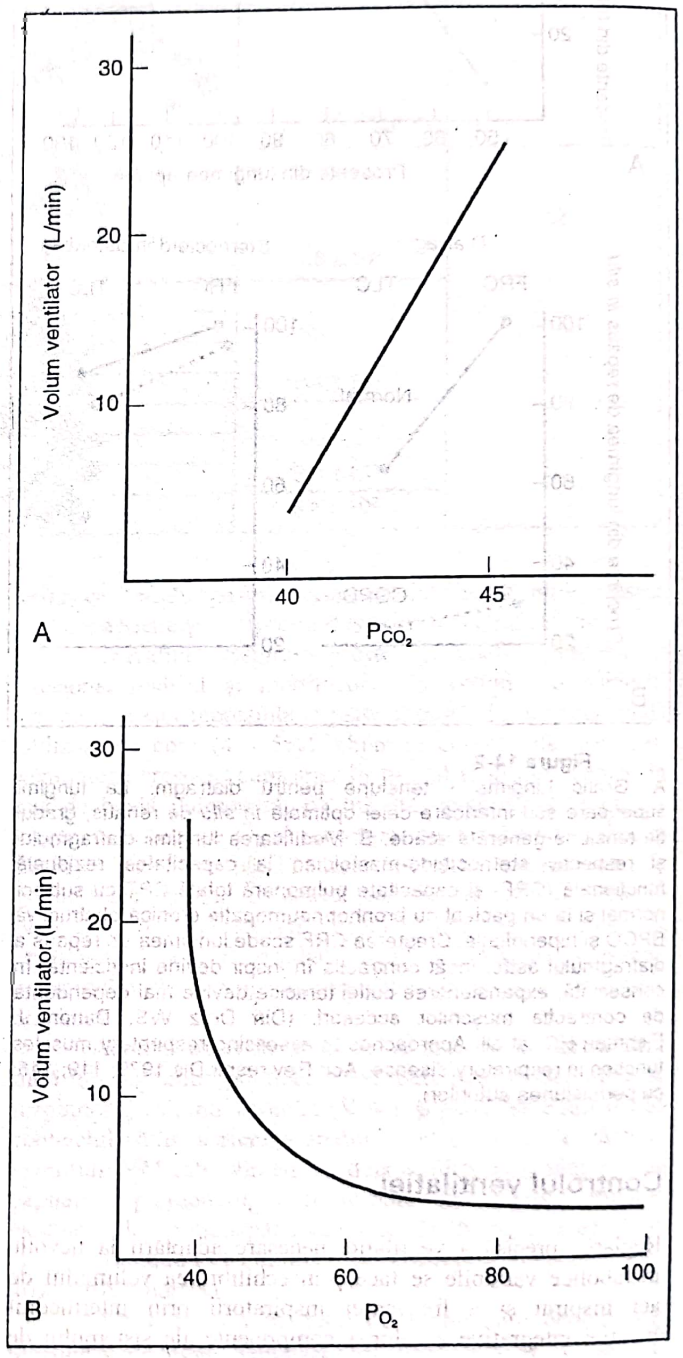


Figura 14 - 5

O creștere a P CO_2 duce la o creștere liniară a ventilației/minut (A). Răspunsul ventilator la hipoxemie (B) este mai puțin sensibil și este relevant clinic doar când PO_2 a scăzut semnificativ.

Sistemul arterial pulmonar merge alături de căile aeriene de la hil la periferie. Arterele de până la nivelul bronşiilor subsegmentare (2 mm în diametru) sunt vase predominant elastice cu pereţi subţiri. Dincolo de acest punct, arterele devin musculare până ajung la diametre de 30 µm, când tunica musculară dispare. Cea mai mare parte a căderii presionale arteriale are loc în aceste artere musculare mici, care sunt responsabile de controlul activ al distribuţiei fluxului sanghin în plămân. Arteriolele pulmonare se varsă într-o reţea capilară densă, de unde sângele trece în venele pulmonare cu pereţi subţiri, care se întâlnesc eventual cu arterele şi bronşiile la nivelul hilului, pe unde părăsesc plămânul şi se varsă în atriul stâng.

Perfuzia

Patul vascular pulmonar asigură aportul nutritiv membranei alveolare, dar rolul cel mai important este în schimbul gazos pulmonar. Duce întregul retur venos sistemic în patul capilar pulmonar, unde au loc schimburile de O_2 şi CO_2. Deşi primeşte acelaşi eflux sanghin pe minut ca şi circulaţia sanghină, există deosebiri în cele 2 paturi vasculare. În primul rând, de vreme ce rezistenţa vasculară pulmonară, calculată ca (presiune arterială pulmonară / presiunea din atriul stâng) debit cardiac, este aproximativ doar o zecime din rezistenţa vasculară sistemică, şi presiunea în patul vascular pulmonar este o zecime din presiunea din circulaţia sistemică. În al doilea rând, toate structurile din interiorul toracelui, inclusiv patul vascular pulmonar, inima şi marile vase, sunt expuse presiunilor din jur, pleurale sau alveolare, care variază în timpul respiraţiei. Presiunea intraluminală esofagiană medie reflectă îndeaproape presiunea pleurală medie.

Distribuţia fluxului sanghin în interiorul plămânului este în mare măsură dependentă de interacţiunea dintre presiunea vasculară şi cea alveolară. Presiunea alveolară este relativ constantă în tot plămânul. Totuşi, la fel ca orice coloană de lichid, presiunea vasculară este mai mică la vârful şi mai mare la baza plămânului (Figura 14 - 6).

La vârf, presiunea arterială pulmonară este de obicei de abia capabilă să depăşească presiunea alveolară. Totuşi, o cădere în presiunea arterială sau orice creştere a presiunii alveolare (respiraţie la presiune pozitivă) poate face ca presiunea alveolară să depăşească presiunea arterială, cu încetarea fluxului. Acest fenomen este cunoscut ca fiind condiţiile zonei 1. Sub aceasta se găseşte zona 2, unde presiunea alveolară este mai mică decât presiunea arterială, dar mai mare decât presiunea venoasă. Fluxul sanghin din zona 2 depinde de gradientul dintre presiunea arterială şi cea alveolară. Fluxul sanghin continuă să crească pe măsură ce coborâm prin zona 2 datorită creşterii presiunii arteriale şi atinge în final un punct, zona 3, unde presiunea venoasă depăşeşte presiunea alveolară şi fluxul devine dependent de gradientul presional arterio - venos. Fluxul sanghin continuă să crească spre baza zonei 3 datorită distensiei în creştere şi a recrutării progresive a vaselor pulmonare.

Mulţi factori afectează relaţia globală presiune-flux în circulaţia pulmonară. Când debitul cardiac creşte la oameni normali în poziţie verticală, aşa cum se întâmplă în cursul

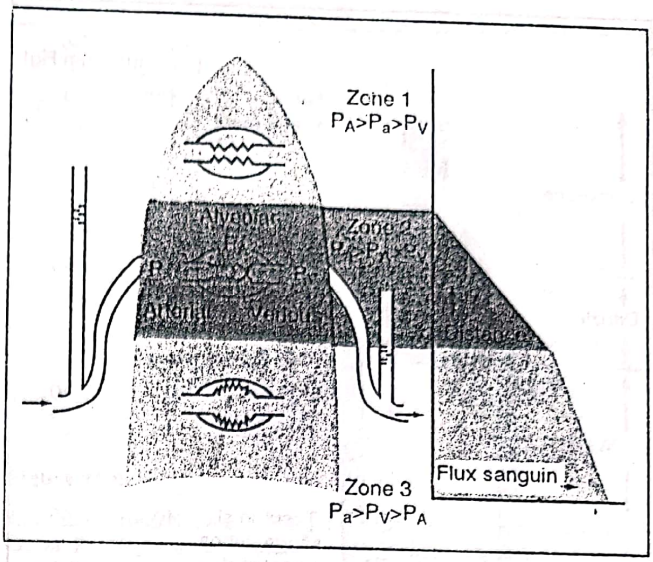


Figura 14 - 6

Modelul zonal al fluxului sanghin în plămân. Din cauza interrelaţiei între presiunea vasculară şi cea alveolară, bazele pulmonare primesc majoritatea fluxului (vezi textul pentru explicaţii). (Din West JB, Dollery CT, Număr 4 A: Distribution of blood flow in insolated lung; relation to vascular and alveolar pressures J Appl Physiol 1964; 19 : 713, cu acordul autorilor)

efortului, de fapt rezistenţa pulmonară scade datorită posibilităţii de a recruta noi vase şi de a destinde altele deja deschise. Acest fapt permite creşteri mari ale fluxului sanghin cu creşteri mai mici în presiune, prevenind deci transudaţia fluidului în plămâni datorită unei presiuni microvasculare crescute. Rezistenţa vasculară pulmonară este afectată şi de volumul pulmonar. Are valoarea cea mai scăzută la CRF şi creşte la volume pulmonare mai mici datorită arterelor pulmonare mai puţin destinse, acestea fiind, ca şi căile aeriene, ancorate de parenchimul pulmonar. La volume pulmonare mai mari, rezistenţa vasculară pulmonară creşte, datorită compresiei capilarelor de alveolele destinse.

În plus faţă de aceste influenţe pasive, un număr de factori afectează activ tonusul vascular pulmonar. Cel mai important este hipoxia alveolară care duce la constricţia arterei aferente prin mecanisme încă necunoscute. Acest factor poate fi util când hipoxia alveolară este localizată, de vreme ce reducerea perfuziei în alveolele slab ventilate reduce anomaliile schimburilor gazoase care, altfel, ar fi inevitabile. În cursul hipoxiei generalizate, efectul benefic nu este întotdeauna evident, cum se întâmplă la cei care ajung la mari altitudini, la care poate fi o cauză majoră de edem pulmonar. Acidoza produce un răspuns vasoconstrictor de o amploare mai mică. Unele substanţe vasoactive produse endogen, cum sunt prostaglandinele şi substanţele adrenergice, pot afecta de asemenea tonusul vascular pulmonar.

Transferurile gazoase

CO_2 şi O_2 sunt transportate între mediu şi ţesuturi prin

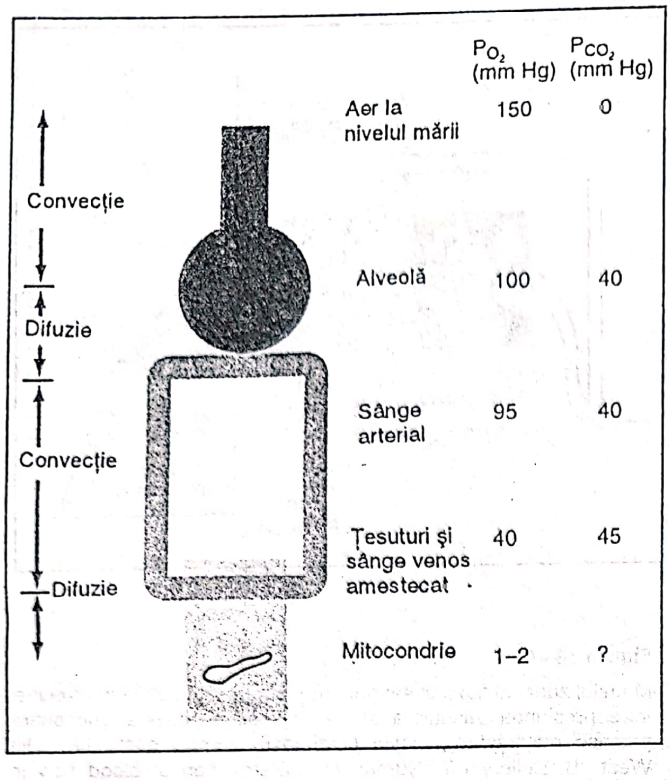


Figura 14-7

Transferul O_2 și Co_2 din atmosferă la mitocondrie

convecție și difuzie (Figura 14-7).

În sânge, O_2 se leagă de hemoglobină, iar saturația rezultantă a O_2 este determinată de curba de disociere a oxihemoglobinei (Fig. 14-8A). Mai mult de 98% din O_2 din sânge este combinat cu hemoglobina, restul fiind dizolvat în plasmă. Peste o Pa O_2 de 150 mm Hg, hemoglobina este total saturată și transportă 1,34 ml O_2/g hemoglobină; o creștere în continuare a Pa O_2 crește doar cantitatea de O_2 dizolvat în plasmă într-o rată de 0,003 ml O_2/100 ml sânge/mm Hg. CO_2 este transportat în sânge sub trei forme: bicarbonat (90%), dizolvat în plasmă sau combinat cu o proteină, mai ales hemoglobină. Relația dintre P CO_2 și conținutul în CO_2 este descrisă de curba de disociere a CO_2 (Figura 14 - 8 B), care este mai abruptă și mai liniară decât curba de disociere a oxihemoglobinei.

O serie de factori influențează relația dintre PO_2 și P CO_2 și conținutul de O_2 și, respectiv, CO_2, care pot fi descriși ca modificări în poziția curbei de disociere respective. P CO_2 și temperatură crescută și pH scăzut mișcă curba de disociere a oxihemoglobinei la dreapta, scăzând afinitatea hemoglobinei pentru O_2 și facilitând eliberarea acestuia către țesuturi. Modificări inverse ale acestor factori au efectul opus. Nivele crescute de 2,3 - difosfoglicerat (2,3 - DPG), produs în cursul hipoxemiei cronice sau în anemie, mișcă de asemenea curba la dreapta, în timp ce monoxidul de carbon o mișcă la stânga scăzând și conținutul în O_2 prin legarea competitivă cu hemoglobina. Cel mai important factor care influențează, curba de disociere a CO_2 este PO_2; PO_2 crescută mișcă curba spre dreapta, reducând afinitatea hemoglobinei pentru CO_2 și ajutând descărcarea CO_2 în plămâni.

SCHIMBURILE GAZOASE PULMONARE

Valorile gazelor arteriale sunt determinate de compoziția aerului alveolar și de reușita echilibrării lui cu sângele din

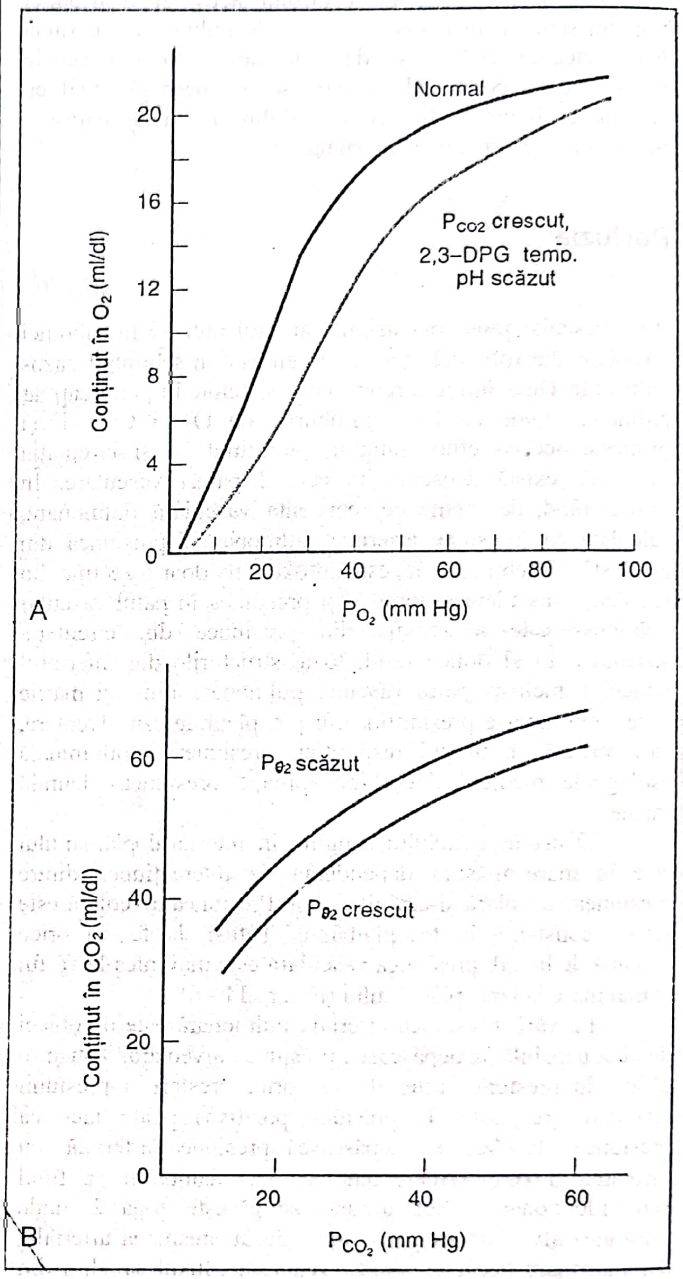


Figura 14 - 8.

A. Curba de disociere a oxihemoglobinei. Majoritatea O_2 este transportat de hemoglobină. Sunt arătați câțiva factori care scad afinitatea pentru O_2 a hemoglobinei. Modificări de semn opus cresc afinitatea hemoglobinei pentru O_2, cu mișcarea curbei spre stânga. B. Curba de disociere a CO_2. Este mai liniară decât curba oxihemoglobinei în intervalul de valori fiziologice. Creșterea PO_2 mișcă curba spre dreapta, ceea ce scade conținutul CO_2 pentru orice valoare dată a P CO_2 și prin aceasta facilitând descărcarea CO_2 în plămâni. Mișcarea la stânga la o valoare scăzută a PO_2 facilitează încărcarea cu CO_2 la nivel tisular.

capilarele pulmonare. La rândul lor, PO_2 şi P CO_2 alveolare sunt determinate de tensiunile gazelor inspirate, de PO_2 şi P CO_2 din sângele venos amestecat, de ventilaţia totală, de fluxul sanghin şi, cel mai important, de succesul cu care este plămânul capabil să potrivească ventilaţia şi fluxul sanghin. O anomalie a oricăruia dintre aceşti factori duce la hipoxemie şi/sau hipercapnie.

HIPOVENTILAŢIA. Volumul ventilator/minut şi PCO_2 arterial sunt invers proporţionale. Hipoventilaţia este definită acea minut - ventilaţia care, la o anumită cerere metabolică, este inadecvată în a menţine P CO_2 arterial în limite normale. De vreme ce ventilaţia este în mod normal legată intim cu producţia metabolică de CO_2, hipoventilaţia reprezintă de obicei un eşec al controlului respiraţiei sau al pompei ventilatorii de a reacţiona adecvat. Hipoventilaţia se datorează frecvent depresiei farmacologice a centrilor respiratori sau unei leziuni structurale a acestora, unei boli neuromusculare sau unui defect al peretelui toracic.

Creşterea P CO_2 duce la o scădere concomitentă a PO_2, conform ecuaţiei gazelor alveolare:

$$PA_{O_2} = (PB - PH_2O)FI_{O_2} - \frac{Pa_{CO_2}}{R}$$

unde $P\,A_{O2}$ este $P\,O_2$ alveolar, PB este presiunea atmosferică (de obicei 760 mm Hg), $P\,H_2O$ este presiunea parţială a vaporilor de apă (47 mm Hg), FI_{O2} este concentraţia fracţională a O_2 inspirat, iar R este rata de schimb respirator (care poate fi aproximată 0,8). Vedem că orice creştere în Pa CO_2 duce la scăderea concomitentă a P AO_2 şi, consecutiv, a Pa O_2.

DIFUZIUNE ANORMALĂ. În condiţii normale, sângele petrece aproximativ 0,75 s în capilarele pulmonare. De vreme ce în mod obişnuit este nevoie doar de aproximativ o treime din acest timp pentru a se echilibra cu aerul alveolar, există o marjă mare de siguranţă înainte ca modificările patologice să ducă la neechilibrare, adică la afectarea difuziunii. S-a estimat că capacitatea de difuziune a plămânului trebuie să scadă la mai puţin de 10% din normal până să afecteze P O_2 în repaus. Trei factori pot afecta sistemul în măsură suficientă pentru a interveni în echilibrarea completă: distanţă de difuziune crescută datorită îngroşării membranei alveolo-capilare; creşterea fluxului sanghin sau o reducere a numărului de capilare deschise scăzând astfel timpul pe care îl petrece sângele în procesul de echilibrare, şi o reducere a gradientului presional de la alveole la sânge, aşa cum se întâmplă la altitudini foarte mari. Afectarea difuziei aproape că nu joacă nici un rol în hipoxemia din boli.

INEGALITATEA VENTILAŢIE - PERFUZIE. Corelarea corectă a ventilaţiei şi fluxului sanghin în plămân este necesară pentru realizarea unei preluări adecvate de O_2 şi eliminarea CO_2. În timp ce plămânul este privit uneori ca fiind o entitate unică ce realizează schimburile gazoase, în realitate conţine unităţi care diferă între ele prin mărimea relativă a fluxului sanghin şi a ventilaţiei. La persoanele sănătoase intervalul de rapoarte ventilaţie - perfuzie (Va/Q) este foarte îngust variind între 0,5 şi 3, cu o medie de 0,8. Pe măsură ce se instalează boala,

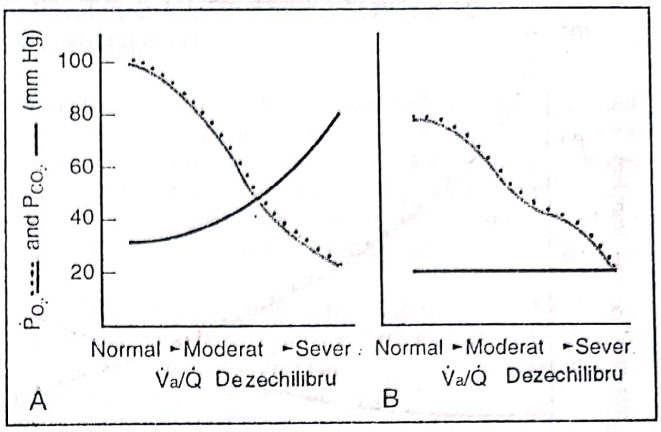


Figura 14-9

A. Efectul creşterii dezechilibrului (Va/Q) ventilaţie - perfuzie pe P O_2 şi P CO_2 arteriale, atunci când debitul cardiac şi minut - ventilaţia sunt menţinute constante. Modificările în presiunile gazelor, când se permite creşterea ventilaţiei, se observă în B. Ventilaţia crescută poate menţine P CO_2 normală dar poate corecta doar parţial hipoxemia. (Adaptat din Dantzker DR: Gas exchange abnormalities. În Montenegro H (ed): Cronic Obstructive Pulmonary Disease New York, Churchill Livingstone, 1984, pg 141-160; (cu permisiunea autorilor)

intervalul se lărgeşte în continuu, cu unele unităţi care primesc foarte puţină ventilaţie relativ la perfuzie, în timp ce altele sunt ventilate excesiv. Dacă apare inegalitatea Va/Q, P O_2 arterial va scădea iar P CO_2 va creşte (Figura 14 - 9 A). La pacienţii cu control al respiraţiei adecvat şi fără limitări grave ale capacităţii ventilatorii, P CO_2 în creştere duce la o creştere progresivă a ventilaţiei. Această creştere în ventilaţie este capabilă să menţine P CO_2 normală, dar împiedică doar puţin scăderea P O_2 (Fig. 14 - 9 B) datorită formelor diferite ale curbelor de disociere ale oxihemoglobinei şi carboxihemoglobinei (vezi Fig. 14 - 8).

Curba de disociere a oxihemoglobinei prezintă un platou la P O_2 înaltă, de aceea P O_2 crescut în alveolele care sunt ventilate intens nu reuşeşte să crească conţinutul în O_2 al sângelui ce părăseşte acea unitate. Deoarece nu s-a adăugat O_2 suplimentar, nu poate compensa ventilaţia proastă a unităţilor pulmonare. Curba de disociere a carboxihemoglobinei, pe de altă parte, este liniară în tot domeniul fiziologic. Orice creştere în P CO_2 este însoţită de o scădere în conţinutul de CO_2, permiţând alveolelor hiperventilate să depăşească eşecul unităţilor pulmonare slab ventilate de a elimina CO_2. Pe măsură ce dezechilibrul VA/Q se agravează odată cu progresul bolii de bază, creşteri suplimentare ale ventilaţiei nu mai sunt posibile, apărând atât hipoxemie cât şi hipercapnie. Dezechilibrul VA/Q este modificarea caracteristică a schimburilor gazoase în bolile pulmonare obstructive cronice şi restrictive.

ŞUNTUL. Şuntul intrapulmonar sau intracardiac, prin care sângele evită trecerea prin unităţile pulmonare ventilate, este o cauză importantă de hipoxemie, dar nu apare hipercapnia, (Fig. 14 - 10). De fapt, pe măsură ce progresează hipoxemia, apare de obicei hipocapnie, datorită efectului stimulator al Pa O_2 scăzută pe comanda respiratorie. Şuntul este mecanismul

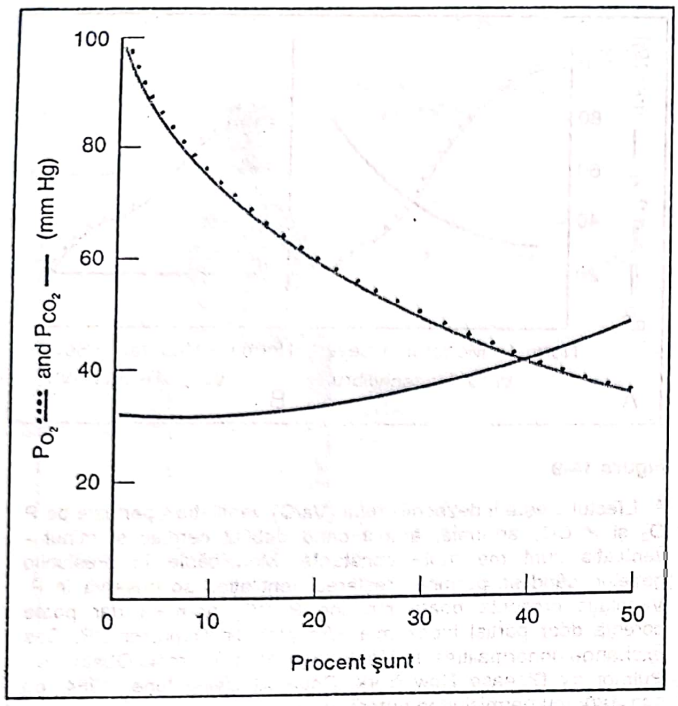


Figura 14 - 10

Efectul creşterii şuntului pe P O_2 şi P CO_2 arteriale. Minut - ventilația s-a menținut constantă în acest caz. În condiții normale, hipoxemia ar conduce la o creştere a minut - ventilației şi o scădere a P CO_2 pe măsură ce creşte şuntul (Din Dantzker DR: Gas exchange abnormalities. În Montenegro A (ed.) Chronic Obstructive Pulmonary Disease New York, Churchill - Livingstone, 1994 pp 141-160; cu acordul autorilor)

major de hipoxemie în edemul pulmonar, pneumonie şi atelectazie.

FACTORI EXTRAPULMONARI

Alte modificări, în afara alterărilor funcției pulmonare pot influența Pa O_2 prin efectul lor asupra P O_2 din sângele venos amestecat (P VO_2). P VO_2 este scăzut când debitul cardiac este neadecvat de scăzut, când consumul de O_2 (VO_2) este crescut (efort, febră), sau când concentrația de hemoglobină sau de O_2 este scăzută. Pentru oricare unitate pulmonară, PO_2 rezultantă la sfârşitul capilarului este influențată de P VO_2, iar mărimea acestui fenomen asupra conținutului arterial de O_2 va fi mai mare în plămânii cu dezechilibru VA/Q sau șunt (Figura 14 -11). Importanța acestui fenomen constă în recunoaşterea faptului că o scădere în Pa O_2 la un pacient cu boală pulmonară se poate datora unuia din aceşti factori extrapulmonari mai degrabă decât o afectare a funcției plămânului, necesitând o abordare diferită.

CREŞTEREA ŞI ÎMBĂTRÂNIREA PLĂMÂNULUI SĂNĂTOS

Plămânul creşte prin multiplicare alveolară până la aproximativ 8 ani, şi după aceea nu se mai formează alveole; numărul de căi aeriene este complet la naştere. Căile aeriene cresc în lungime şi în diametru, proporțional cu dimensiunile corpului. Există aproximativ $24x10^6$ alveole la naştere şi 300 x 10^6 la adult. În copilărie se atinge numărul maxim de alveole, iar după această vârstă, alveolele cresc în diametru. Acest lucru duce la o creştere a suprafeței totale alveolare, atingând maximum de 70 - 80 m^2 la vârsta de 20 ani.

Volumul pulmonar creşte proporțional cu creşterea corpului. Volumul maxim se atinge pentru ambele sexe la aproximativ 20 ani. După aceea, odată cu îmbătrânirea, plămânul sănătos prezintă o scădere progresivă a suprafeței alveolare, împreună cu o scădere concomitentă a recului elastic. Îmbătrânirea se asociază cu slăbirea şi întinderea membranelor septurilor alveolare şi cu pierderea acestor membrane, aşa că pe la 80 ani suprafața totală a plămânului este redusă cu aproximativ 30%. Scăderea suprafeței duce la scăderea recului elastic la toate volumele pulmonare. Rezistența la flux în expirul forțat creşte odată cu vârsta, rezultând în scăderea debitelor maximale şi volume expiratorii forțate reduse. Scăderea recului elastic duce la micşorarea presiunii negative din spațiul pleural. La adultul tânăr normal, studiat în ortostatism, la capacitatea reziduală funcțională, presiunea pleurală este aproximativ - 10 cm H_2O apical şi aproximativ - 6 cm H_2O la bazele pulmonare. La un individ normal, de 70 ani, aceste măsurători efectuate în acelaşi condiții arată presiuni de - 6 cm H_2O apical iar la baze valoarea poate fi 0 sau chiar uşor pozitivă. Aceste modificări

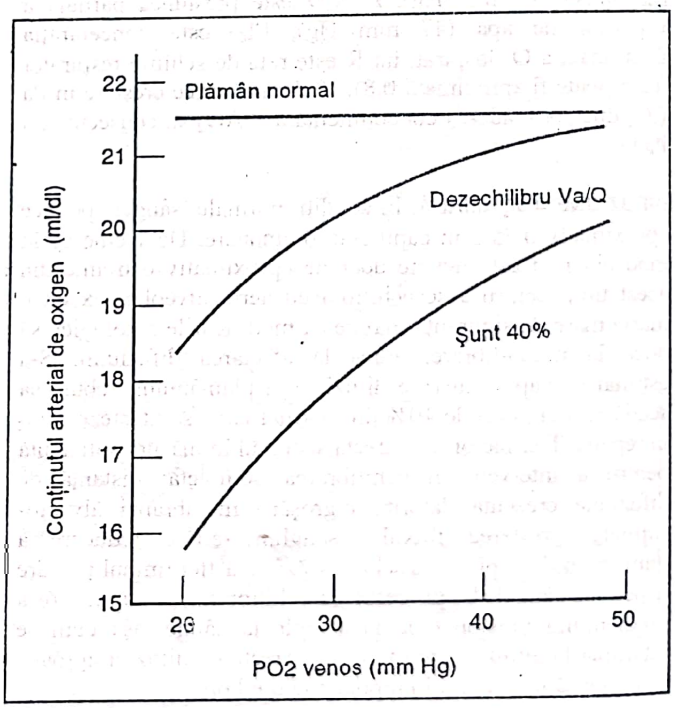


Figura 14 -11

Efectul modificării P O_2 venos (P VO_2) asupra conținutului arterial de O_2 în trei stări: plămân normal, dezechilibru VA/Q sever şi prezența unui șunt de 40%. În fiecare situație pacientul respiră . 50% O_2 şi P VO_2 este modificat, menținând toate celelalte variabile constante (Din Dantzker DR: Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 1982; 3:57; cu acordul autorului).

presionale au o mare importanţă explicând de ce la persoanele în vârstă căile aeriene mici din partea inferioară a plămânului colabează în expir. Mai mult, colabarea căilor aeriene din zonele inferioare apare în cursul respiraţiei maxime forţate la persoanele peste 65 ani care stau jos. Aceasta duce la o distribuţie a aerului inechitabilă în unităţile pulmonare bazale şi contribuie la creşterea progresivă a gradientului alveolo - arterial de oxigen ce apare cu vârsta. Explică, de asemenea, observaţia frecventă că indivizi în vârstă sănătoşi au crepitaţii precoce în inspir în bazele pulmonare; în inspir profund aceste căi aeriene închise se deschid producând crepitante.

Forţa musculară a aparatului respirator scade cu vârsta, ducând la scăderi semnificative atât ale presiunii maximale inspiratorii, cât şi ale celei expiratorii în comparaţie cu adulţii tineri. În plus, îmbătrânirea duce la rigidizarea peretelui toracic; persoanele în vârstă au muşchi mai slabi care să acţioneze un perete toracic rigidizat. Îmbătrânirea duce la scăderea sensibilităţii chemoreceptorilor din sinusurile carotidiene; comanda ventilatorie hipoxică este scăzută cu aproximativ 50%, iar comanda hipercapnică într-o măsură similară, când indivizii ajung la 60 ani. Grupul populaţional cel mai frecvent expus ameninţărilor de hipoxemie şi hipercapnie este cel mai puţin în măsură să observe aceste modificări şi este slab pregătit să reacţioneze.

FUNCŢIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÂNULUI

În plus faţă de rolul central în schimburile gazoase, plămânul este activ atât în metabolismul cât şi în degradarea multor substanţe. Producţia de surfactant de către celulele alveolare de tip II este o funcţie metabolică importantă a plămânului. Plămânul este implicat de asemenea în biosinteza acidului arahidonic în produşi ce aparţin atât căii lipooxigenazei cât şi căii ciclooxigenazei.

Deşi au fost descrise o mulţime de acţiuni fiziologice atribuite acestor agenţi, o relaţie clară cu funcţia pulmonară nu a fost încă stabilită. În plus, plămânul este capabil de a epura sau inactiva un număr mare de substanţe biologic active, inclusiv serotonină, bradikinine şi prostaglandine. Reprezintă, de asemenea, şi sediul principal al conversiei angiotensinei I în angiotensină II.

BIBLIOGRAFIE

MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1158-1168.
Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104:236-250.
West JB: Respiratory Physiology-The Essentials. 3rd d. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985.

15

Tehnici de diagnostic şi indicaţiile lor

TEHNICI IMAGISTICE

Radiografia pulmonară standard completează anamneza şi examenul fizic, ca punct de pornire pentru diagnosticul tulburărilor pulmonare . Radiografia toracică poate releva o opacitate la care doar examenul fizic poate să distingă dacă este condensare sau lichid închistat. Invers, radiografia toracică poate arăta leziuni extinse tuberculoase ale părţii superioare a plămânului, în timp ce examenul fizic poate să nu ofere decât informaţii nesemnificative. Incidenţele radiologice standard includ proiecţiile postero-anterioară şi de profil stâng; acestea reduc mărirea disproporţionată a inimii şi a structurilor mediastinului anterior. Aceste clişee permit vizualizarea plămânului aerat, opacităţilor vasculare, cord şi structuri mediastinale, pleura, noduli limfatici, coaste, coloană şi a ţesutului moale toracic. O interpretare corectă necesită ca filmul să fie făcut la un volum toracic cât mai aproape de capacitatea pulmonară totală. Un film corect expus permite vizualizarea foarte slabă a corpilor vertebrali în spatele opacităţii cardiace. Se pot face o serie de alte incidenţe specializate şi proceduri, pe lângă filmul standard PA şi de profil (Tabelul 15-1).

O îmbunătăţire semnificativă în vizualizarea structurilor toracice a apărut odată cu utilizarea tomografiei computerizate, care asigură o vizibilitate excelentă a unor zone anterior greu de vizualizat şi are o rezoluţie de contrast de 10 ori mai bună decât radiografia convenţională. Excelenta evaluare a mediastinului o face valoroasă în explorarea neoplasmelor bronhopulmonare. S-a îmbunătăţit diferenţierea între opacităţile pleurale şi cele parenchimatoase, a problemelor frecvente la radiografia clasică. CT a înlocuit practic tomografiile standard în evaluarea prezenţei metastazelor precoce în parenchimul pulmonar. Din nefericire specificitatea este scăzută, iar 20 până la 60% din ganglionii vizualizaţi prin CT, dar nu pe radiografie sunt benigni. În plus CT este util în evidenţierea calcificărilor din ganglionii pulmonari. Studierea CT de înaltă rezoluţie a parenchimului pulmonar, posibilă cu noua generaţie de tomografe computerizate, este mai sensibilă la detectarea afectării interstiţiale decât radiografiile toracice standard sau chiar examenele CT standard. Deşi examenul CT cu rezoluţie înaltă poate evidenţia modificări specifice pentru anumite boli pulmonare interstiţiale, datele de confirmare clinice şi bioptice rămân esenţiale pentru diagnostic în majoritatea cazurilor. În mod curent utilitatea acestei tehnici ar putea fi evaluarea unei afecţiuni pulmonare interstiţiale suspicionată clinic atunci când modificările specifice lipsesc de pe testele imagistice standard.

Ultrasonografia este utilă ajutând la diferenţierea opacităţilor pleurale în solide sau fluide şi la localizarea pleureziilor lichidiene închistate. Utilitatea examenului de rezonanţă magnetică nucleară pentru cele mai multe boli pulmonare rămâne de demonstrat.

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ PULMONARĂ

Explorările de rutină care se fac în laboratorul de explorări funcţionale pulmonare pot fi grupate în 4 categorii: volume pulmonare, debite aeriene, capacitate de difuzie şi presiuni maxime.

O problemă în interpretarea testelor funcţionale pulmonare este stabilirea valorilor normative. Studiile de referinţă demonstrează că rezultatele testelor sunt distribuite în mod "normal". Indivizii sănătoşi pot prezenta de la o zi la alta, de la o oră la alta capacităţi diferite de a efectua efort maxim când efectuează aceste teste. Aceste variaţii devin şi mai mari când se testează un bolnav, mai ales dacă există astenie şi/sau confuzie. Valori cuprinse în 1,64 deviaţii standard faţă de medie cuprind 90% dintre indivizi şi sunt considerate a fi normale. Totuşi, un procent arbitrar al mediei nu se poate folosi în definirea normalului în toate studiile, de vreme ce lărgimea distribuţiei normale variază de la test la test. În plus, din cauza marjei largi ale valorii normale, pacienţii cu rezultate „în limitele admise" pot fi consideraţi ca bolnavi de plămâni dacă apare o modificare în teste seriale.

În mod convenţional, plămânul este împărţit în 4 volume şi 3 capacităţi fiecare cuprinzând un număr de volume (Figura 15 - 1). Componentele capacităţii vitale pot fi obţinute prin spirometria de rutină. Volumul rezidual (VR) trebuie totuşi măsurat indirect, de vreme ce reprezintă aerul rămas în plămâni la sfârşitul unui expir complet. De fapt, noi măsurăm mai degrabă capacitatea reziduală funcţională decât VR, de vreme ce CRF reprezintă aerul rămas în plămâni la sfârşitul unui expir normal, ceea ce reprezintă un punct mai uşor de reprodus. Apoi se scade volumul expirator de rezervă (VER) din CRF pentru a obţine VR.

În mod obişnuit se utilizează 2 tehnici pentru măsurarea CRF: diluţia heliului şi pletismografia corporală. Diluţia heliului este limitată de capacitatea gazului de a se echilibra complet cu toate zonele pulmonare. În prezenţa unei obstrucţii bronşice semnificative, acest lucru nu se va întâmpla iar CRF va fi grav subestimată.

TABELUL 15-1 Tehnici radiologice speciale

Incidenţă	Indicaţie	Comentarii
Oblică	Vizualizarea hilului şi a plăcilor pleurale; incidenţa oblică contralaterală este cea mai bună pentru leziuni apicale	Se face mai bine cu CT
Lardotică	Leziuni L.M şi lingulare	
Decubit lateral	Identificarea revărsatelor lichidiene, a nivelelor hidroaerice şi a aspergiloamelor	Trebuie făcute ambele - stg. şi dr.
Clino şi ortostatism	Diferenţierea lichidului pleural de afectare parenchimală la pacienţii foarte gravi necesitând aparate Röntgen portabile	
Inspir - expir	Obstrucţie bronşică sau aer sechestrat în spaţii închise pleurale sau pulmonare	
Bronhografie	Diagnosticul bronsiectaziilor	Indicator doar în situaţia rară în care se planifică o operaţie chirurgicală. Acum se pot diagnostica prin CT
Angiografie pulmonară	Depistarea anomaliilor congenitale ale vascularizaţiei pulmonare; diagnosticul emboliilor pulmonare	
Fluoroscopie	Mişcările diafragmului; diferenţierea între leziuni ale peretelui toracic şi leziuni ale parenchimului pulmonar.	

CT - tomografie computerizată

Pletismografia corporală elimină această problemă şi măsoară volumul toracic de aer, chiar dacă e localizat într-o bulă sau se află în comunicare cu o cale aeriană, şi prin aceasta oferă o imagine mai bună a CRF.

Dinamica fluxului de aer poate fi evaluată în cursul unei manevre expiratorii marcate prin înregistrarea variaţiei volumului pe unitatea de timp pentru calcularea debitului sau prin înregistrarea directă a volumului şi a fluxului (Figura 15-2 şi 15-3). Curba flux - volum este deosebit de utilă pentru a diagnostica obstrucţia centrală de căi aeriene, care, prin afectarea în primul rând a debitelor inspiratoriu şi expiratoriu maxim, dă o curbă caracteristică (vezi Figura 15-3). Rezistenţa totală a căilor aeriene poate fi estimată prin pletismografie corporală.

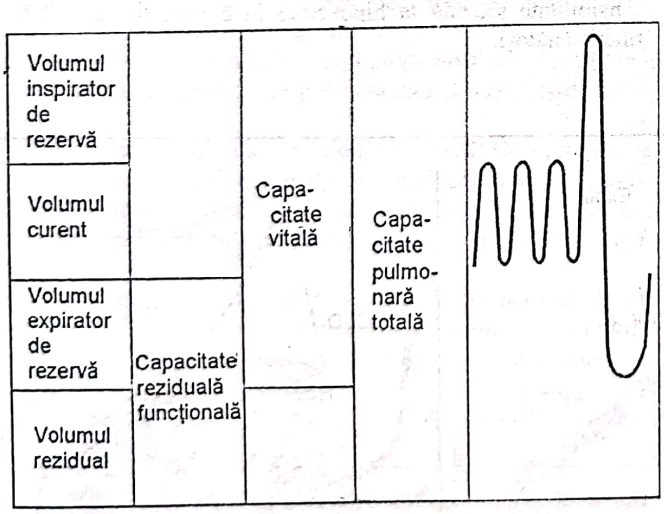


Figura 15 - 1

Volumele şi capacităţile pulmonare. În timp ce capacitatea vitală şi subdiviziunile ei pot fi determinate prin spirometrii, calcularea volumului rezidual necesită măsurarea capacităţii reziduale funcţionale prin pletismografie corporală, tehnica diluării heliumului, sau eliminării de azot.

Măsurarea capacităţii de difuziune a monoxidului de carbon (DL_{CO}) dă informaţii asupra stării funcţionale a membranei alveolocapilare, difuzia CO fiind redusă atunci când funcţia membranei este inadecvată, aşa cum se întâmplă în fibroză pulmonară, emfizem pulmonar sau boală vasculară pulmonară. La pacienţii cu disfuncţie restrictivă, capacitatea de difuzie ajută în diferenţierea bolilor pompei toracice (DLCO) de suferinţe parenchimatoase (DLCO scăzut). Trebuie cunoscut faptul că o concentraţie scăzută de hemoglobină reduce DLCO în lipsa afectării pulmonare şi că este necesară o corecţie a valorii obţinute pentru DLCO când există anemie.

Măsurarea presiunii respiratorii maxime statice este o metodă importantă de depistare a disfuncţiei muşchilor respiratori la pacienţi cu boală neuromusculară. Presiunea inspiratorie maximă este obţinută prin înregistrarea presiunii maximale din cavitatea bucală în cursul unui efort inspirator maximal pornind de la volumul inspirator, iar presiunea expiratorie maximală se înregistrează în cursul unui efort expirator maximal pornit de la capacitatea pulmonară totală.

Măsurarea volumelor pulmonare şi a debitelor aerice după diferite provocări, cum ar fi metacolina, efortul, aerul rece sau expunere la diferite substanţe organice sau anorganice ajută în diagnosticul bronhospasmului. Reversibilitatea acută se determină prin repetarea acestor provocări după administrarea de bronhodilatator. Totuşi, lipsa de răspuns în urma unei singure doze de bronhodilatator nu indică neapărat afectare ireversibilă şi nu exclude posibilitatea răspunsului clinic al tratamentului bronhodilatator.

Uneori sunt necesare teste mai complexe pentru a răspunde unor întrebări speciale. Testele de efort sunt valoroase şi în evaluarea gradului de disfuncţie ca şi aflarea cauzei unei dispnei la efort. Gazele expirate, minut ventilaţia, frecvenţă cardiacă şi oxigenarea arterială sunt măsurate în cursul eforturilor. Se pot afla gradul de limitare şi de contribuţie relativă a factorilor ventilatorii şi cardiovasculari. Polisomnografia este un instrument esenţial în diagnosticul apneei în somn (vezi Capitolul 21), iar măsurarea sensibilităţii la CO_2 se foloseşte în analizarea reglării respiraţiei.

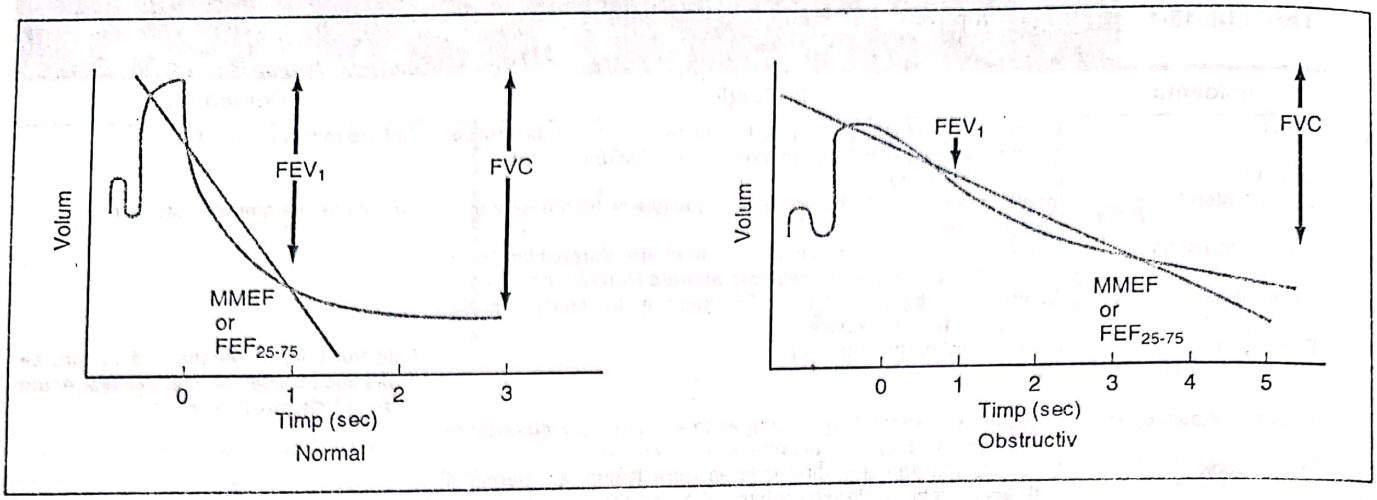


Figura 15-2

Spirometria la un subiect sănătos şi la un pacient cu B.P.O.C.V.E.M.S. reprezintă volumul expirat forțat în prima secundă de expir, iar CVF reprezintă capacitatea vitală forțată. Panta liniei care unește punctele de la 25% şi 75% din CVF reprezintă debitul expirator maximal instantaneu FEF_{25-75} (forced expiratory flow), sau debitul maxim medioexpirator (maximum midexpiratory flow MMEF). FEF_{25-75} este mai puțin reproductibil şi mai puțin specific decât VEMS.

Evaluarea clinică a reglării ventilației

Sistemul de control al respirației acționează pompa ventilatorie, ca şi mușchii dilatatori faringieni din căile aeriene superioare, şi este un determinant crucial al gazelor sanghine. Disfuncția primară a sistemului de control respirator trebuie suspectată când apare hipercapnie în absența unei suferințe pulmonare sau a pompei toracice (Tab. 15-2). Totuşi disfuncția sistemului de control poate apare şi dintr-un răspuns compensator inadecvat pentru o suferință pulmonară sau toracică şi poate contribui la dezvoltarea hipercapniei sau exagerarea hipoxiei în aceste boli. Evaluarea clinică a controlului ventilator pune accent pe răspunsul la hipercapnie şi hipoxie. Testul respirației cu circuit închis este cea mai folosită metodă de evaluare a sensibilității la CO_2. În mod normal minut ventilația creşte în medie cu 2l/min/mm$HgCO_2$ (cu interval de 1 la 8 l^{-1} min^{-1} mm^{-1} $HgCO_2$ (vezi Fig. 14-5A). Alterarea răspunsului la CO_2 apare în hipoventilația idiopatică, sindromul obezitate - hipoventilație, ingestie de narcotice sau sedative, hipotiroidism, alcaloză metabolică şi tulburări neurologice primitive.

Răspunsul diminuat la pacienții cu BPOC şi în retenția de CO_2 este discutat mai târziu. Sensibilitatea chemoreceptorilor la hipoxie este mai greu de măsurat din punct de vedere tehnic, şi în general există o corelație între chemosensibilitatea redusă la O_2 şi cea la CO_2. Persoanele de peste 60 ani care au o stare bună de sănătate prezintă o sensibilitate scăzută la hipoxemie în comparație cu adulții tineri sănătoşi.

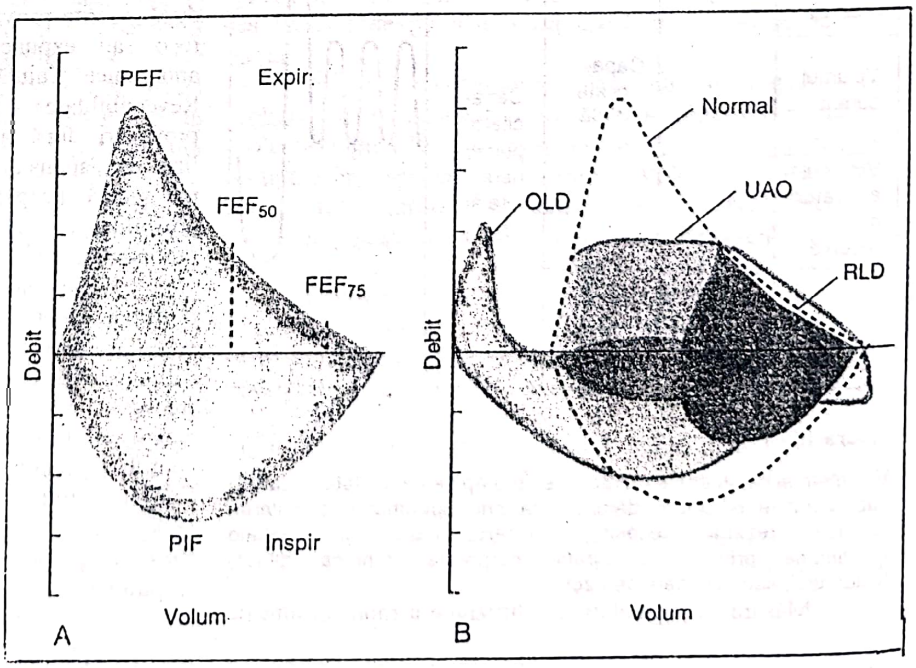


Figura 15 - 3

A. Curba debit - volum în expir maximal la un individ sănătos. Sunt indicate debitul expirator maxim (peak expiratory flow PEF) şi debitele expiratorii forțate la 50 şi 75% din capacitatea vitală (forced expiratory flows FEF).(PIF peak inspiratory flow - debit inspirator maxim).B. În boala obstructivă pulmonară (obstructive lung disease OLD) hiperinflația împinge curba la stânga, apărând sărăcire caracteristică în expir. În bolile restrictive pulmonare (restrictive lung disease RLD) volumele pulmonare sunt reduse, dar debitul pentru orice volum este normal . Curba debit volum prezintă diferite modificări în diferitele tipuri de obstrucție a căilor aeriene superioare (upper airway obstruction UAO) cu reducerea debitului respirator dacă obstrucția este în afara cavității toracice şi, în plus, a debitului expirator dacă obstrucția se datorează unei deformări fixe.

TABELUL 15-2 **Depistarea disfuncţiei primare a sistemului de control al ventilaţiei**

Se suspectează chemosensibilitate deficientă în prezenţa hipercapniei şi a următoarelor:

1. Reducere VEMS disproporţionant de mică
2. Gradient de O_2 alveolocapilar normal
3. Posibilitatea de a deveni normocapnic prin hiperventilare voluntară
4. Posibilitatea de a genera o presiune inspiratorie negativă de cel puţin 30 mm Hg, ceea ce elimină slăbiciunea musculară ca eventuală cauză a hipercapniei.

Evaluarea eficienţei schimburilor gazoase pulmonare

Gazele din sângele arterial sunt indiciile cele mai importante ale schimbului gazos pulmonar pentru că sunt simplu de obţinut şi aduc informaţii importante pentru evaluarea şi tratamentul pacientului. pH-ul defineşte prezenţa şi amplitudinea dezechilibrelor acido - bazice, iar P CO_2 ajută la diferenţierea unei etiologii metabolice de una respiratorie. În plus, P CO_2 ajută la evaluarea adecvării ventilaţiei. P O_2, măsurat când pacientul respiră aer atmosferic, este un indicator sensibil al afectării pulmonare, deşi poate fi influenţat de ventilaţia totală şi de factori extrapulmonari care afectează P O_2 venos (vezi Capitolul 14). În plus P O_2 arterial scade cu vârsta, probabil datorită unui dezechilibru perfuzie - ventilaţie care creşte treptat. Valorile normale sunt înscrise în tabelul 15 - 3.

Un număr de relaţii simple pot ajuta la interpretarea corectă a dezechilibrului acido-bazic utilizând gazele din sângele arterial:

Pentru acidoza metabolică, P CO_2 estimat = 1,5 (HCO_3) + 8

Pentru alcaloza metabolică, P CO_2 estimat = 0,7 (HCO_3) + 20

Dacă P CO_2 este mare sau mai mic, este prezentă în plus acidoza sau alcaloza respiratorie.

În cazul anomaliilor respiratorii primare, modificarea estimată în pH depinde de prezenţa sau absenţa compensării renale:

Pentru creşteri sau scăderi acute de P CO_2 arterial, ar trebui să fie o modificare de 0,008 unităţi pH / mm Hg PCO_2.

Pentru creşteri sau scăderi cronice de PCO_2, modificarea estimată este de 0,003 unităţi pH / mm Hg P CO_2.

Când pacienţii respiră o concentraţie parţială de O_2 crescută (Fi O_2), PO_2 arterial poate fi un analizator mai puţin sensibil al gravităţii suferinţei pulmonare subiacente, de vreme ce relaţia dintre FiO_2 şi P O_2 variază funcţie de tipul afectării schimburilor gazoase (Fig. 15-4). Măsurarea gazelor din sângele arterial în timp ce pacientul respiră aer atmosferic şi apoi în timp ce respiră un FiO_2 de 1,0 poate ajuta în diferenţierea dintre dezechilibrul VA/Q, în care Pa O_2 va depăşi 500 mm Hg, şi şunt, în care se va atinge o valoare Pa O_2 mult mai mică (vezi de asemenea Fig. 23 - 3). Acest test poate fi grav afectat de erori tehnice dacă nu se asigură cu mare atenţie că pacientul respiră O_2 100%. Micile pierderi care ar permite aerului atmosferic să pătrundă în circuitul respirator ar scădea marcat presiunea oxigenului alveolar şi o valoare a Pa O_2 scăzută, sugerând greşit că există şunt.

Din valorile gazelor din sângele arterial pot fi deduşi o serie de indicatori. Cel mai util este gradientul alveolo-arterial de O_2 (alveolo - arterial O_2 difference A-a DO_2). Pa O_2 ideal este calculată prin ecuaţia gazelor alveolare (vezi cap 14). Dacă schimburile gazoase sunt optime, atunci Pa O_2 calculat trebuie să fie aproximativ cât Pa O_2 măsurat. Orice factor care afectează eficienţa schimburilor gazoase va creşte A-a DO_2.

La indivizi normali, A-a DO_2 este mai mică de 10 mm Hg, crescând până la 20 mm Hg la bătrânii sănătoşi. Când hipoxemia se datorează hipoventilării, A-a DO_2 rămâne normal de vreme ce scăderea P O_2 se datorează creşterii P CO_2, iar Pa O_2 calculat trebuie să scadă în aceeaşi măsură cu Pa O_2. Prin aceasta, A-a DO_2 are valoare practică în diferenţierea hiperventilaţiei de alte cauze de hipoxemie.

Indici suplimentari aduc cam aceleaşi informaţii ca şi A-a DO_2: raportul presiunilor arterială şi alveolară şi raportul P O_2 arterial / FiO_2. Indicatorul cel mai complex este amestecul venos (Q_S/Q_t), care necesită măsurarea P O_2 venos pe lângă PO_2 arterial. Acesta asigură o estimare a şuntului real când se măsoară la un FiO_2 de 1,0 şi a şuntului real plus şuntul funcţional din rapoarte V_A/Q când se măsoară la aer atmosferic. O serie de nomograme şi de ecuaţii prescurtate nu necesită P O_2 venos. Totuşi, presupunerile inerente acestor "scurt circuite" le fac pe acestea la fel de utile ca gradientul alveolo-arterial.

TABELUL 15-3 **Valorile normale ale gazelor din sângele arterial.**

P O_2 = 104 - 0,27 x vârsta
P CO_2 : 36 - 44
pH 7,35 - 7,45
Gradientul alveolo - arterial de O2 = 2,5 + 0,21 x vârstă

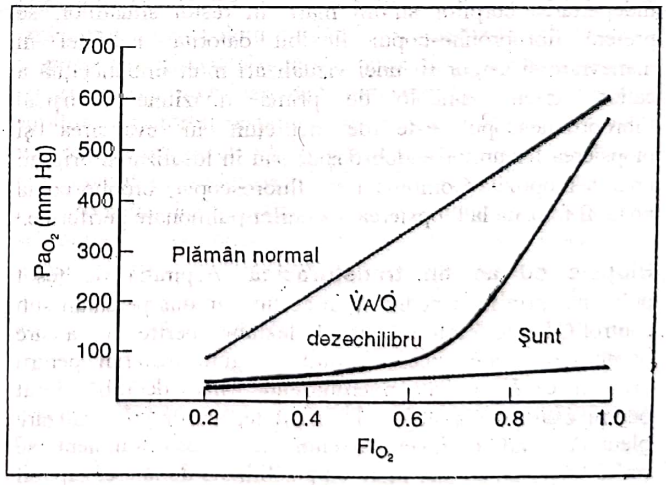


Figura 15-4

Relaţia dintre Pa O_2 şi concentraţia parţială a O_2 (FiO_2) la persoane cu plămâni sănătoşi, dezechilibru ventilaţie/perfuzie (V_A/Q) şi şunt.

Un indicator care se calculează frecvent este raportul spațiu mort/volumul curent (V_D/V_T). Se calculează utilizând ecuația lui Bohr:

$$V_D/V_T = \frac{Pa_{CO_2} - PE_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$$

unde Pa_{CO_2} și PE_{CO_2} sunt PCO_2 arteriale și respectiv amestecate din aerul expirat. La indivizii normali, V_D este 20-40% din V_T și constă aproape în întregime din spațiu mort anatomic (adică conductele aeriene). Creșterea raportului V_D/V_C indică o componentă suplimentară a spațiului mort alveolar, datorat dezechilibrului ventilație - perfuzie.

Oximetrie neinvazivă

Oximetrele măsoară saturația în O_2 (SaO_2) pe baza diferențelor în spectrele de absorbție ale oxihemoglobinei și dioxihemoglobinei. Nu este necesară calibrarea deoarece instrumentele compensează automat variațiile de grosime tegumentară, de pigmentare și de perfuzie vasculare.

Acuratețea diferitelor oximetre comercializate diferă dar au în general diferențe de ± 4% pentru o saturație de peste 80%; sub acest nivel apar frecvent citiri în plus. Alți factori care pot altera acuratețea citirilor oximetrice cuprind nivele mari de carboxihemoglobină, icter, pigmentare cutanată profundă, și perfuzare locală scăzută a urechii sau a vârfului degetului. În plus, oximetria nu este un indicator sensibil al schimburilor gazoase la pacienții cu nivele bazale mari de Pa_{O_2} datorită formei particulare a curbei de disociere a oxihemoglobinei (vezi Figura 14-8) când mari modificări în Pa_{O_2} pot produce modificări minore în SaO_2.

Tehnici de diagnostic invazive

Bronhoscopia. Se utilizează pentru vizualizarea căilor aeriene, pentru a preleva probe de secreții și de a face biopsii. Bronhoscopul rigid rămâne instrumentul de elecție atunci când este necesar un canal larg, ca în hemoptizia masivă sau îndepărtarea corpilor străini mari. În restul situațiilor, se preferă fibrobronhoscopul flexibil datorită ușurinței în manevrare și asigurării unei vizualizări mult îmbunătățită a căilor aeriene dincolo de prima diviziune bronșică. Fibrobronhoscopul este de neprețuit în evaluarea și biopsierea leziunilor endobronșice sau în localizarea originii unei hemoptizii. Combinată cu fluoroscopia, bronhoscopia poate fi folosită la biopsierea leziunilor pulmonare periferice.

Biopsie cu ac fin transtoracică. Aspirația de țesut pulmonar prin intermediul unui ac fin introdus percutan sub control CT este foarte folositor la leziunile periferice, la care bronhoscopia are succes minim. Asigură material pentru examen citologic sau microbiologic, mai degrabă decât pentru examen histologic. În cazul leziunilor cu localizare pleurală, când un specimen citologic nu este suficient, se poate folosi un ac mai mare cu posibilitate de tăiere, capabil să preleveze un specimen histologic. Complicația majoră este pneumotoraxul care apare la 20-30% din cazuri; instalarea unui tub de dren toracic este necesară la numai 1-15% din cazuri. Poate apare și hemoptizie, dar rareori semnificativă clinic.

Toracocenteza și biopsia pleurală. Examenul și interpretarea lichidului pleural sunt expuse în Capitolul 19. Se poate executa biopsia pleurei parietale doar dacă există suficient lichid care să depărteze plămânul de peretele toracic. Examenul histologic relevă granuloame în mai mult de 60% din revărsatele pleurale suspectate de a fi de etiologie tuberculoasă, iar când se combină histologia cu cultura din proba de țesut, procentul poate ajunge la 90%. Biopsia este pozitivă la 39-75% din cazurile presupuse neoplazice, ceea ce constituie un procent mai scăzut decât cel puțin examenul citologic al lichidului pleural. Se poate efectua toracoscopie cu biopsierea leziunilor pleurale la vedere atunci când nu s-a precizat etiologia revărsatului pleural după toracocenteză și biopsie.

Biopsia pe ac transbronșică și mediastinoscopia. În cursul mediastinoscopiei se introduce un mic tub în mediastin printr-o mică incizie făcută în furculița sternală. Se pot face biopsie din ganglionii limfatici, din mediastinul anterior și din regiunea pretraheală dreaptă.

Biopsia transbronșică constituie o metodă utilă în biopsierea ganglionilor limfatici mediastinali, în special din regiunile subcarineală și pretraheală, putându-se evita astfel recursul la metode mai invazive, precum mediastinoscopia și mediastinotomia.

Biopsie pulmonară. Atunci când procedurile descrise dau rezultate negative, poate deveni necesară o biopsie pulmonară pe plămân deschis. La pacientul imunodeprimat, ca și la pacienții cu afectare interstițială difuză, biopsia pulmonară pe plămân deschis are rezultate mai bune decât biopsia transbronșică prin intermediul unui bronhoscop cu fibre optice, dar există totuși pacienți care prezintă modificări nespecifice. În ciuda naturii critice a bolii, rata mortalității în cadrul unor serii mari de biopsii pulmonare pe plămân deschis este mai mică de 0,5%. Toracoscopia cu biopsie pulmonară este foarte utilă pentru diagnosticul bolilor interstițiale pulmonare sau al leziunilor mici localizate care nu pot fi diagnosticate prin bronhoscopie, și pentru leziuni mai masive atunci când se refuză toracotomia sau nu este indicată medical.

BIBLIOGRAFIE

American Thoracic Society: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2185-2198.

Crapo RO: Pulmonary function testing. N Engl J Med 1994; 331:25-30.

Minianti M, Filippi E, Falaschi F: Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med 1995; 151:1359-1367.

16

Bolile obstructive pulmonare

Bolile obstructive pulmonare sunt caracterizate de scăderea debitelor expiratorii şi includ afecţiuni frecvente precum astmul şi bronhopneumopatia obstructivă cronică (B.P.O.C.) şi afecţiuni mai puţin frecvente ca bronşiectaziile şi fibroza chistică. La dezvoltarea obstrucţiei căilor aeriene din aceste afecţiuni contribuie factorii multipli, unii dintre ei putând apare în mai multe afecţiuni. Totuşi, studiile recente au adus suficiente informaţii asupra naturii intime şi fiziopatologiei bolilor obstructive ale căilor aeriene pentru a permite definirea destul de clară a diferitelor entităţi pentru a satisface nevoile clinice (Tabelul 16 - 1).

FIZIOPATOLOGIA OBSTRUCŢIEI CĂILOR AERIENE

Fluxul aerian pulmonar este direct proporţional cu gradientul presional şi invers proporţional cu rezistenţa căilor aeriene. Gradientul presional propriu zis, în cursul expirului forţat, derivă în primul rând din reculul elastic pulmonar. Reducerea elasticităţii, caracteristică emfizemului, conduce, prin urmare, la scăderea debitului expirator maxim. În alte afecţiuni, scăderea debitului aerian se datorează unei creşteri a rezistenţei produsă de factori care reduc suprafaţa totală de secţiune a căilor aeriene.

Inflamaţia bronşică este o cauză frecventă de creştere a rezistenţei căilor aeriene. Iritanţii, cum sunt fumul de ţigară, poluanţi externi, infecţii recurente sau stimularea imunologică cronică pot induce o metaplazie inflamatorie a celulelor caliciforme din epiteliul bronhiolar, edem al mucoasei şi producerea excesivă de secreţii vâscoase la pacienţii susceptibili. În lipsa tratamentului acest proces inflamator poate duce la pierderea epiteliului ciliat, metaplazie scuamoasă şi, eventual, fibroză peribronşică.

O altă cauză de creştere a rezistenţei căilor aeriene este bronhoconstricţia. Căile aeriene sunt învelite de musculatură netedă care este enervată atât de calea adrenergică (bronhodilatatoare) cât şi de calea colinergică (bronhoconstrictoare). Controlul colinergic este mediat prin reflex vagal, prin intermediul receptorilor de iritaţii care se găsesc imediat sub mucoasa căilor aeriene mari, traheii şi tractului respirator superior. Stimularea acestor receptori de către iritanţi inhalaţi sau de inflamaţii produce bronhoconstricţie. Totuşi, bronhodilataţia mediată adrenergic se datorează mai degrabă stimulării receptorilor β_2 adrenergici de către caticolaminele circulante, decât enervaţiei directe. Mediatorii endogeni nonadrenergici noncolinergici, precum histamina şi prostaglandinele pot de asemenea dilata sau contracta musculatura netedă bronşică, direct sau prin arc reflex, prin excitarea receptorilor de iritaţii. Aceste căi, al căror rol este de a proteja plămânul subiecţilor normali de agenţii nocivi, pot contribui la hiperreactivitatea căilor aeriene la pacienţii cu boală obstructivă pulmonară.

Obstrucţia căilor aeriene duce la modificări caracteristice ale volumelor pulmonare (Tabelul 16-2), cu o creştere a volumului rezidual (V.R) şi a capacităţii reziduale funcţionale (CRF), cu capacitate pulmonară totală (CPT) normală sau crescută. Capacitatea vitală (CV) este scăzută, de vreme ce VR acaparează din ce în ce mai mult din volumul pulmonar. La creşterea VR şi CRF pot contribui o serie de factori. Scăderea recuului elastic pulmonar la pacienţii cu emfizem modifică CRF mai aproape de volumul peretelui toracic relaxat (aproximativ 2/3 din CPT). Tendinţa crescută a căilor aeriene anormale, mai ales spre bazele pulmonare, de a colaba în expir, blochează aerul în spatele căilor aeriene închise. Rezistenţa marcată la fluxul expirator poate să nu permită evacuarea completă în timpul disponibil pentru expiraţie. În sfârşit, unii pacienţi cu astm prezintă activitate persistentă a musculaturii inspiratorii în cursul expirului, ceea ce menţine în mod activ o CRF crescută.

Există 3 consecinţe majore asupra volumelor pulmonare ale acestor modificări. Datorită naturii neliniare a curbei presiune - volum în plămân, respiraţia la volume mari pe porţiunea orizontală a curbei, necesită o presiune mai mare pentru aceeaşi modificare de volum (vezi Fig. 14-3), crescând suplimentar efortul respirator. În plus, cu cât este mai mare volumul de repaus cu atât sunt mai scurţi muşchii inspiratori la începutul inspirului (vezi Fig. 14-2) . Acest fapt îi pasează într-o poziţie dezavantajoasă pe curba lungime - tensiune, scăzându-le capacitatea de a modifica presiunea transpulmonară, cu predispunerea lor la oboseală. Totuşi, hiperinflaţia are un unic efect benefic. Datorită efectului de ancorare al parenchimului pulmonar asupra căilor aeriene, există o relaţie invers proporţională între volum şi rezistenţa căilor aeriene. Prin aceasta, hiperinflaţia este o strategie imediat disponibilă a astmaticilor de a minimaliza modificările bruşte ale calibrului căilor aeriene.

Modificarea schimburilor gazoase pulmonare este o consecinţă inevitabilă a bolii obstructive pulmonare. Obstrucţia căilor aeriene şi ruptura pereţilor alveolari produce dezechilibru ventilaţie - perfuzie care interferă în transferul eficient atât al O_2 cât şi al CO_2. Până într-un punct, pacienţii

TABELUL 16-1 Boli obstructive pulmonare

Boală	Criterii clinice majore	Modificări paraclinice specifice
B.P.O.C. Emfizem	Dispnee cronică progresivă Spută absentă sau săracă, caşexie	Debite expiratorii scăzute, hipoxemie ± hipercapnie Hiperinflaţie, complianţă pulmonară crescută, capacitate de difuzie a monoxidului de carbon scăzută
Bronşită cronică	Tuse productivă, istorie de expunere la iritaţii (mai frecvent fumat, ocazional expunere industrială)	In sine, fără modificări fiziologice semnificative
Astm	Crize episodice de dispnee; poate fi asociat cu alergie la agenţi externi	Hiperreactivitate bronşică marcată
Bronşiectazii	Producţie mare de spută, degete hipocratice	Radiologic bronşii dilatate, cu pereţi îngroşaţi, volume pulmonare scăzute şi debite expiratorii scăzute
Sindromul imotilităţii ciliare	Asociat cu situs inversus sau dextrocardie, sinuzită şi infertilitate	Morfologia anormală a spermatozoizilor
Hipogammaglobulenimie		Scădere anormală a nivelului uneia sau mai multor imunoglobuline
Fibroză chistică	Bronşiectazii asociate cu afectare gastrointestinală, sinuzită şi infertilitate	Na şi Cl crescute în sudoare, funcţie pancreatică anormală

cu boală obstructivă pulmonară îşi pot creşte minut ventilaţia suficient cât să prevină apariţia hipercapniei, în ciuda agravării hipoxemiei (vezi Cap. 14). Totuşi, odată cu agravarea treptată a bolii se atinge un punct dincolo de care o creştere în continuare a ventilaţiei nu mai este practică datorită marelui necesar energetic sau a apariţiei oboselii musculare. În consecinţă, devine mai eficient din punct de vedere fiziologic, să se permită o creştere a Pa CO_2, cu eliminarea sa la o concentraţie mai mare, dar cu o minut-ventilaţie mai scăzută şi cu un cost metabolic mai mic. Instalarea hipercapniei nu este întotdeauna clar corelată cu gradul de deficit mecanic, se pare că unii pacienţi preferă să muncească mai intens să menţină normocapnia, în timp ce alţii cu acelaşi grad de deficit sunt satisfăcuţi să respire mai puţin permiţând schimburi gazoase mai proaste (vezi Capitolul 21).

Exacerbările acute ale unui proces cronic, produse de bronhospasm crescut, infecţii sau insuficienţă cardiacă globală, pot conduce la agravarea dezechilibrului ventilaţie - perfuzie sau la dezvoltarea şuntului intrapulmonar, cu deprecierea în plus a schimburilor gazoase. Schimburile gazoase se pot modifica şi în cursul somnului, datorită scăderii caracteristice a minut - ventilaţiei. Un pacient cu nivele adecvate ale gazelor sanghine în cursul zilei poate dezvolta hipercapnie şi desaturare arterială semnificative în cursul nopţii.

TABELUL 16-2 Modificări ale volumelor pulmonare

Volumul pulmonar	Boala pulmonară		
	Boală obstructivă	Boală restrictivă	Boală neuromusculară
Capacitate vitală	S	S	S
Capacitate reziduală funcţională	C	S	N
Volum rezidual	C	S	C
Capacitate pulmonară totală	N sau C	S	S

S = scăzut; C = crescut; N = normal.

ASTMUL BRONŞIC

Astmul bronşic este o boală frecventă a căilor respiratorii care afectează 3-5% din populaţia Statelor Unite. Etiologia declanşatoare rămâne puţin cunoscută, dar au fost identificate 3 caracteristici de bază: inflamaţia bronşică, hiperreactivitate bronşică la o gamă largă de stimuli şi obstrucţia căilor aeriene care este cel puţin parţial reversibilă spontan sau sub tratament. Răspunsul inflamator, caracterizat patologic de inflamaţie celulară, distrugere epitelială, edem al mucoasei şi formarea dopurilor de mucus, pare să potenţeze hiperreactivitatea bronşică şi bronhospasmul. Infiltrarea mucoasei şi submucoasei bronşice cu eozinofile, celule T activate, mastocite şi alte celule inflamatorii este o trăsătură comună în astmul de toate gradele de severitate. Aceste celule constituie o sursă de citokine, metaboliţi ai acidului arahidonic, bradikinină şi de alţi factori care par să intervină în fiziopatalogia astmului. Stimulul care iniţiază răspunsul inflamator poate fi de origine imunologică ca în astmul clasic extrinsec, în care mastocitele sensibilizate de anticorpii Ig E se degranulează cu eliberarea de mediatori bronhoactivi în urma expunerii la un antigen specific. La alţi pacienţi nu există o cauză identificabilă, ca în astmul cu debut la maturitate, la care, frecvent pacienţii nu prezintă semne de alergie. Categoriile recunoscute de astm sunt înscrise în Tabelul 16-3. Diferenţierea clinică între aceste tipuri este importantă numai în situaţiile când există factori extrinseci evidenţi uşor de identificat, uşor de evitat, aşa cum sunt medicamentele sau substanţele industriale.

Diagnosticul astmului bronşic se bazează de regulă pe existenţa episoadelor de dispnee asociată cu wheezing. Tusea intermitentă este de asemenea frecventă şi poate chiar fi unica manifestare la unii pacienţi. Simptomatologia se agravează de regulă noaptea sau dimineaţa devreme în paralel cu ciclul diurn al debitului expirator forţat. Alţi factori declanşatori sunt exerciţiul fizic, aerul rece, gaze iritante şi infecţii virale. Infecţia bacteriană este o cauză mai puţin frecventă de exacerbare astmatică.

Studiile de laborator sunt de obicei nespecifice dar pot uneori ajuta la diagnosticul unor tipuri speciale de astm (Tabelul 16-4).

TABELUL 16-3 Tipurile de astm bronşic

Clasificare	Factori declanşatori
Extrinsec	Alergeni extrinseci cu mediere Ig E
Intrinsec	?
Debut la maturitate	?
Provocat de efort	Modificarea temperaturii căilor aeriene şi a umidităţii; elaborare de mediatori
Astmul la aspirină (asociat cu polipoză nazală)	Aspirină şi alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
Aspergiloza alergică bronhopulmonară	Hipersensibilitate la speciile de *Aspergillus* (nu infecţie)
Ocupaţional	Săruri metalice (platină, crom, nichel)
	Pudre antibiotice (penicilină, sulfatiazol, tetraciclină)
	Toluen diizocianat (TDI)
	Făină
	Pulberi de lemn
	Praf de bumbac (hisinoză)
	Proteine animale

Radiografia pulmonară poate fi normală în perioadele asimptomatice sau să prezinte hiperinflaţie la pacientul simptomatic. La pacienţii cu aspergiloză pulmonară alergică, filmele seriate pot prezenta infiltraţii ce îşi schimbă localizarea sau modificări sugestive de bronşiectazii centrale. Explorarea funcţională pulmonară poate fi de asemenea normală sau să arate modificări obstructive, care de obicei se ameliorează semnificativ după administrarea de bronhodilatatoare.

TABELUL 16-4 Explorări diagnostice în astmul bronşic

1. Explorare funcţională pulmonară de rutină	V.E.M.S. scăzut; hiperinflaţie ameliorare cu bronhodilatatori
2. Explorări funcţionale pulmonare speciale	
a. Metacolină, histamină sau provocare cu aer rece	Indică prezenţa hiperactivităţii bronşice nespecifice; bronhoconstricţia apare la doze mai mici la astmatici
b. Provocări cu agenţi specifici: ocupaţionali, medicamente, etc.	Se folosesc ocazional
c. Măsurători cu peak flowmetru portabil	De ajutor în diagnosticul astmului ocupaţional şi în managementul ambulator al astmaticului dificil
3. Radiografia pulmonară	Infiltrate fugace şi bronşiectazie centrale în ABPA
4. Teste cutanate	Demonstrează atopia; valoare redusă cu excepţia testului de înţepătură la *Aspergillus fumigatus* pozitiv în ABPA
5. Teste sanghine	Eozinofilie şi Ig E crescute în atopie; nivelele pot fi foarte mari în ABPA; precipitinele pentru *Aspergillus* crescute la mulţi, dar nu la toţi pacienţii cu ABPA

ABPA - aspergiloză bronhopulmonară alergică; VEMS - volumul expirator maxim în prima secundă

În cazurile când diagnosticul nu este cert, se pot folosi testele de bronhoprovocare cu histamină sau metacolină pentru evidenţierea hiperreactivităţii bronşice.

Astmul bronşic acut sever (status asthmaticus) se referă la un atac de severitate crescută care nu răspunde la terapia de rutină . Deşi atacul este uneori prelungit, pot apare atacuri fatale cu o bruschete deosebită. Se poate obţine un istoric de utilizare crescândă de bronhodilatatoare. Semnele clinice în exacerbările severe includ puls paradoxal, utilizarea muşchilor respiratori accesori, diaforiză, ortopnee şi status mental alterat. Gradul tulburării fiziologice se apreciază cel mai bine prin măsurarea debitelor expiratorii, folosind fie spirometria fie un peakflowmetru. Astfel de indicii sunt utili de asemenea în evaluarea răspunsului la terapia acută şi cronică, deoarece furnizează rapid informaţie cantitativă şi pot fi obţinute la intervale variate fără nici un disconfort. Se poate obţine informaţie complementară prin măsurarea gazelor sanghine. Hipoxemia este prezentă de obicei, dar nu întotdeauna, şi nu corelează îndeaproape cu gradul de obstrucţie bronşică. Pa CO_2 este tipic redusă precoce în atacul de astm. Pe măsură ce creşte severitatea bronhospasmului, scade PaO_2, iar Pa CO_2 revine la normal iar apoi creşte, însoţită de o acidoză mixtă, respiratorie şi metabolică. În aceste circumstanţe poate deveni necesară intubarea şi ventilaţia mecanică. Prezenţa hipercapniei nu este o indicaţie deosebită de intubare deoarece majoritatea pacienţilor se ameliorează cu un tratament energic, dar este necesară supravegherea atentă. În general, valorile gazelor sanghine sunt mai puţin sensibile şi specifice decât măsurarea obstrucţiei bronşice în evaluarea răspunsului la terapie.

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (B.P.O.C.)

Pacienţii cu B.P.O.C. au obstrucţie bronşică lent progresivă. Evoluţia bolii este punctată de exacerbări periodice ce duc la creşterea dispneii şi a producţiei de spută sau, uneori, la precipitarea insuficienţei respiratorii acute. Aceste exacerbări se datorează frecvent infecţiei pulmonare, apariţiei insuficienţei cardiace sau unei slabe complianţe la tratament a pacientului. Până recent, episodul de insuficienţă respiratorie acută era asociat cu un prognostic pe termen lung prost, dar odată cu apariţia managementului modern al bolii un astfel de episod nu pare să afecteze prognosticul.

B.P.O.C. afectează în general indivizi de vârstă medie sau înaintată. Pacienţii se prezintă cu dispnee şi intoleranţă la efort. Tusea şi expectoraţia de spută sunt alte acuze frecvente, dar pot fi absente la mulţi pacienţi. Examenul fizic relevă semne de hiperinflaţie pulmonară, utilizare intensă a muşchilor respiratori accesori, diminuarea sunetelor respiratorii şi wheezing difuz, în special în expirul forţat. Aspectul pacienţilor poate varia de la slab sau chiar aparenţă cașectică (pink puffer*) la supraponderali, edematiaţi şi cianotici (blue bloater - tuşitor albastru).

În trecut aceste extreme de prezentare clinică erau asociate cu entităţi patologice specifice, emfizem şi respectiv bronşită. Totuşi, corelaţiile clinico - patologice recente nu susţin această impresie.

În stadiile de debut ale B.P.O.C., examenul fizic poate

fi normal, iar diagnosticul va depinde de investigaţiile de laborator care relevă debite expiratorii reduse. O capacitate vitală scăzută (C.V) scăzută şi creşterea V.R., C.R.F. şi C.P.T. sunt caracteristice B.P.O.C. Variabilitatea în timp marcată a gradului de obstrucţie bronşică asociată astmului nu apare în B.P.O.C. Totuşi, aşa cum se întâmplă în astm, bronhospasmul este prezent de obicei iar debitul expirator este frecvent crescut de administrarea de bronhodilatatoare. Ameliorarea obişnuită la pacienţii cu B.P.O.C., de ordinul a 15-20% din valoarea antibronhodilatare, este mai mică decât cea care apare în astm. Gazele arteriale prezintă de obicei hipoxemie de diferite grade de severitate. Hipercapnia, în mod tipic, nu se întâlneşte decât în stadiile avansate ale bolii. Gradul de hipoxemie este posibil să nu se coreleze bine nici cu severitatea obstrucţiei bronşice, nici cu gradul de dispnee, iar unii pacienţi foarte limitaţi la efort, au gaze sanghine relativ bine păstrate. Hipoxia se poate agrava în timpul somnului sau la efort. Atunci când hipoxemia devine severă ($Pa\ O_2 < 60$ mm Hg), vasoconstricţia hipoxică cu remodelarea consecutivă a arterelor pulmonare duce la apariţia hipertensiunii pulmonare şi consecutiv la insuficienţă cardiacă dreaptă (cor pulmonale). Poate duce şi la policitemie semnificativă.

În cadrul sindromului B.P.O.C. sunt recunoscute 3 entităţi fizicopatologice: emfizemul, boala căilor aeriene mici şi bronşită cronică. La orice pacient pot predomina una sau mai multe din aceste manifestări.

* pink puffer - roz gâfâitor

EMFIZEMUL PULMONAR

Din punct de vedere anatomic emfizemul este caracterizat de o lărgire anormală a spaţiilor aeriene distal de bronhiolele terminale, ca rezultat al modificărilor distructive ale pereţilor alveolari. Gradul de obstrucţie bronşică la pacienţii cu B.P.O.C. se corelează îndeaproape cu severitatea emfizemului, iar pacienţii cu deficit funcţional marcat au de obicei şi cel puţin un grad moderat de emfizem.

Patogeneza emfizemului nu este încă lămurită în totalitate, deşi multe teorii pledează pentru un dezechilibru între proteaze şi antiproteaze în plămân, cu distrucţie pulmonară consecutivă. Aceste teorii se bazează pe descoperirea unui număr mic de pacienţi cu deficit congenital de alfa 1 antiprotează, antiproteaza majoră, care dezvoltă emfizemul chiar şi în absenţa altor factori de risc ; s-a arătat că fumul de ţigări, factorul major în apariţia şi dezvoltarea emfizemului, creşte numărul de macrofage alveolare şi neurofile în plămân, creşte eliberarea de proteaze şi afectează activitatea antiproteazelor. Totuşi, probabil că sunt implicaţi şi alţi factori deoarece mai puţin de 10-15% din fumători dezvoltă evidenţa de obstrucţie bronşică.

Diagnosticul de emfizem se pune de obicei pe baza datelor clinice şi la laborator. Radiografiile toracice prezintă hiperinflaţie cu diafragm aplatizat, diametru antero-posterior crescut şi spaţiu aerian retrosternal lărgit. Aceste modificări, totuşi, apar ori de câte ori este prezentă hiperinflaţia, iar trăsături radiologice mai specifice includ atenuarea vasculaturii pulmonare şi prezenţa zonelor hipertransparente. Modificarea care se corelează bine cu prezenţa anatomică a emfizemului este reducerea capacităţii de difuzie datorită pierderii de capilare alveolare. Examenul CT cu rezoluţie înaltă poate evidenţia emfizemul dar nu se indică de rutină datorită costului .

BOALA CĂILOR AERIENE MICI

Manifestarea cea mai precoce a B.P.O.C. pare să aibă loc la nivelul căilor aeriene periferice. Anomaliile identificate includ inflamaţia bronşiolelor terminale şi respiratorii, fibroza pereţilor căilor aeriene care conduce la îngustare şi metaplazia celulelor calciforme. Aceste leziuni contribuie fără discuţii la obstrucţia bronşică, deşi corelaţia nu este tot atât de strânsă ca cea cu gradul de emfizem. Mai mult, numai o mică parte din fumătorii cu aceste modificări patologice continuă să evolueze spre B.P.O.C. simptomatic.

BRONŞITA CRONICĂ

Bronşita cronică se defineşte ca tuse productivă mai mult de 3 luni anual în curs de 3 ani. Diagnosticul necesită excluderea altor afecţiuni care se asociază cu tuse şi producţia de spută, aşa cum sunt bronşiectaziile. Ca şi în emfizem, fumatul este factorul etiologic major, deşi expunerea la alţi poluanţi precum praful poate juca un rol producând iritaţie cronică. Tusea şi producţia de spută nu par să aibă un rol independent în dezvoltarea obstrucţiei bronşice. Obstrucţia bronşică care apare în bronşita cronică este asociată cu emfizemul, bronhospasm şi obstrucţia căilor aeriene periferice. Elementele obţinute la examenul fizic, evaluarea funcţiei pulmonare şi radiografie depind de gradul obstrucţiei aeriene asociate.

BRONŞIECTAZIILE

Bronşiectaziile sunt dilataţii anormale şi persistente ale bronşiilor datorate modificărilor destructive în straturile muscular şi elastic ale peretelui bronşic. Pot fi generalizate sau localizate într-un singur segment pulmonar. Anterior introducerii antibioterapiei şi imunoprofilaxiei bolilor virale ale copilăriei, bronşiectaziile constituiau frecvent o consecinţă a infecţiei pulmonare necrotizante. În ţările în curs de dezvoltare, constituie încă frecvent o sechelă a pneumoniei cu germeni gram - negativi, dar în ţările dezvoltate este mai probabil să fie asociate cu alte afecţiuni sistemice. Pacienţii cu aspergiloză bronhopulmonară alergică incorect trataţi pot dezvolta bronşiectazii datorită inflamaţiei persistente. Stările imunodeficitare precum hipogammaglobulinemia predispun la infecţii frecvente ale tractului respirator şi apariţia bronşiectaziilor. Afectarea mecanismelor normale de curăţire pot de asemenea duce la inflamaţie cronică şi bronşiectazii. Fibroza chistică (discutată ulterior) este exemplul cel mai frecvent al acestui fapt. O cauză congenitală rară de curăţare pulmonară scăzută şi bronşiectazii este sindromul cililor imobili, care se datorează anomaliilor structurale în sistemul microtubular. Se asociază frecvent cu sinuzita, situs inversus sau dextrocardie şi

infertilitate.

Diagnosticul bronşiectaziilor se face pe baza unui istoric vechi de tuse cronică şi producţie în cantitate mare, de spută urât mirositoare, uneori cu striaţii sanghinolente, şi evidenţierea clinică de crepitante în zonele pulmonare afectate. În cazurile de boală veche, severă, poate apare hipocratismul digital, cordul pulmonar şi hemoptizie masivă. Radiografia toracică poate fi normală sau poate prezenta modificări minime nespecifice, cum sunt accentuarea desenului peribronhovascular sau atelectazii liniare. Uneori, radiografia evidenţiază bronşiectaziile arătând îngroşarea pereţilor bronşici departe în periferia pulmonară şi chiar leziuni chistice. Un diagnostic cert în cazurile mai puţin avansate se poate face prin examen CT cu rezoluţie înaltă. Explorarea funcţională pulmonară arată constant obstrucţie şi uneori hiperinflaţie, deşi în cazurile severe pot apare reduceri restrictive ale volumelor pulmonare.

FIBROZA CHISTICĂ (MUCOVISCIOLOZA)

Fibroza chistică este o afecţiune frecventă generalizată a glandelor exocrine, ceea ce afectează eliminarea secreţiilor într-o serie de organe (Tabelul 16-5) Se asociază cu transportul anormal al clorului la polul apical al celulelor epiteliale. Această boală cu transmitere autozomal recesivă apare la aproximativ 1 din 200 naşteri la rasa albă. Gena deficientă responsabilă pentru fibroza chistică, localizată pe braţul lung al cromozomului 7, codifică o proteină denumită regulatorul conductanţei transmembranare al fibrozei chistice (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR), considerată a fi un canal pentru clor. O deleţie în gena CFTR care constă în pierderea unui reziduu de fenilalanină în poziţia 508 denumită mutaţia Δ F 508, apare la aproximativ 70% din pacienţii cu fibroză chistică. Pentru restul de 30% contribuie mai mult de 170 de alte mutaţii. Pe măsură ce se descriu noi mutaţii, se recunosc noi forme mai blânde şi mai puţin debilitante de fibroză chistică.

Fiziopatologia fibrozei chistice este rezultatul produsului genei mutante CFTR care duce la o leziune în celulele epitelială ce afectează secreţia clorului în lumenul căilor aeriene. În plus, există o reabsorbţie crescută de sodiu din lumenul bronşic. Apa urmează pasiv intrarea NaCl în celule, ceea ce concentrează secreţiile bronşice, devenind mai vâscoase. Curăţarea mucociliară este afectată ceea ce conduce la infecţii recurente, inflamaţie cronică şi distrugerea peretelui bronşic.

Boala se diagnostichează de obicei în copilărie, prin identificarea unui nivel de clor în transpiraţie crescut (mai mult de 60 m Eg/l). Unii pacienţi nu sunt diagnosticaţi până în adolescenţă târziu, iar prin analiza genetică sunt identificaţi bolnavi din ce în ce mai în vârstă. Aceştia au de obicei simptome extrapulmonare minime şi doar acuze respiratorii minime frecvent etichetate ca astm bronşic sau bronşită recurentă. Când se identifică la copii, fibroza chistică include de obicei simptome gastrointestinale, mai ales steatoree şi ocluzie intestinală (vezi Tabelul 16-5).

Totuşi, simptomatologia respiratorie pune problemele cele mai serioase. Clasic, *Staphylococcus aureus* în copilărie şi tulpina mucoid de *Pseudomonas aeruginosa* mai târziu

TABELUL 16-5 Fibroza chistică-afectare organică

I. Pulmonar
- Tuse cu producere de spută
- Pneumonii recurente
- Hiperreactivitate bronşică
- Hemoptizii
- Pneumotorax
- Hipocratism digital accentuat
- Cord pulmonar

II. Căile aeriene superioare / Tractul respirator superior
- Polipoza nazală
- Sinuzită cronică

III. Gastrointestinal
- Ileus meconial la nou născuţi
- Echivalentul ileusului meconial în copilărie, la adult
- Prolaps rectal
- Hernii
- Disfuncţie pacreatică cronică cu steatetoree, malnutriţie şi deficit vitaminic.
- Pancreatită acută (rar)
- Diabet zaharat
- Ciroza şi hipertensiune portală
- Inflamaţia glandelor salivare

IV. Genitourinar
- Sterilitate la bărbaţi
- Rată scăzută a fertilităţii la femei

produc infecţii respiratorii recurente care sunt deosebit de greu de tratat datorită colonizării cronice a căilor respiratorii. Evoluţia este de obicei spre o insuficienţă respiratorie progresivă. Ameliorările recente în antibioterapie, terapie nutriţională şi îngrijire suportivă, au îmbunătăţit prognosticul atât de mult încât supravieţuirea medie a crescut de la mai puţin de 2 ani în 1940 la mai mult de 20 ani în anii '90.

Tratamentul fibrozei chistice include toaleta viguroasă bronhopulmonară, antibiotice, bronhodilatatoare şi aport nutriţional, inclusiv aport de enzime pancreatice. Dezoxiribonucleaza umană recombinată, administrată în aerosoli, scade vâscozitatea sputei şi ameliorează V.E.M.S. cu 10-20%. Amilorida inhalată şi alte terapii care ameliorează hidratarea secreţiilor bronşice se arată de asemenea promiţătoare. Dublul transplant pulmonar poate constitui o alternativă pentru pacienţii cu boală avansată care se apropie de stadiul terminal .

Identificarea şi clonarea genei CFTR oferă un potenţial pentru terapie genetică. Livrarea şi exprimarea unui produs normal al genei în epiteliumul bronşic au avut succes la animale, demonstrând fezabilitatea acestei terapii, iar testările umane sunt în curs. Screeningul genetic poate detecta aproximativ 85% din purtători şi este disponibil celor care au istoric familial de fibroză chistică.

TRATAMENT

În cea mai mare parte, tratamentul specific ţintit asupra mecanismelor fiziopatologice de bază ale fiecărei boli pulmonare obstructive, nu este disponibil. Terapia supleativă specifică cu alfa 1 antiprotează este disponibilă pentru

pacienții cu emfizem și absență homozigotă a genei necesare, dar nu s-a stabilit încă eficiența acestui tratament. Tratamentul tuturor celorlalte forme de boală obstructivă este de altfel simptomatic și este direcționat către scăderea tonusului anormal al căilor aeriene, tratamentul inflamației, și complicațiilor specifice precum infecția, secreții excesive bronhopulmonare, hipoxemie și cord pulmonar.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ

Medicamentele folosite în tratamentul bolilor obstructive pulmonare pot fi împărțite în 2 grupe majore: bronhodilatatoare și agenți anti-inflamatori (Tabelul 16-6). Dintre bronhodilatatoare, simpatomimeticele sunt cele mai eficiente. Apariția agoniștilor receptorilor β_2 adrenergici a îmbunătățit specificitatea agenților simpatomimetici pentru receptorii adrenergici care se găsesc în musculatura netedă a bronhiilor. Deși acești agenți se pot administra oral sau parenteral, inhalarea constituie calea preferată de administrare datorită faptului că efectele secundare sunt mai mici pentru orice grad de bronhodilatare. Majoritatea acestor agenți au o durată de acțiune 3-6 ore. Totuși sunt acum disponibili și agenți cu acțiune de până la 12 ore. Acești agenți cu durată lungă de acțiune sunt indicați în mod curent numai pentru tratament de întreținere în tratamentul astmului bronșic. Rolul lor în B.P.O.C. nu a fost încă determinat. Un răspuns clinic inadecvat la β_2 adrenergici poate indica o doză insuficientă sau utilizarea necorespunzătoare a dispozitivului de administrare sau nebulizatorului. Eficacitate scăzută în fața unei utilizări crescute este semn de agravare a inflamației bronșice.

Medicamentele anticolinergice au fost primele bronhodilatatoare disponibile în clinică, dar utilizarea lor a scăzut datorită efectelor secundare nedorite. Pe măsură ce s-a elucidat importanța bronhospasmului mediat vagal, aceste medicamente au primit un interes reînnoit. A apărut un nou medicament anticolinergic, bromura de ipratropium, care, spre deosebire de atropină, are absorbție sistemică proastă și deci are mai puține efecte secundare extrapulmonare. Ipratropium-ul este deosebit de eficient la pacienții cu B.P.O.C. și la pacienți selecționați cu exacerbări de astm bronșic.

Metilxantinele, precum teofilina, au aproximativ 50% din puterea simpatomimeticelor. Eficiența este legată de nivelul sanghin și este optimă când acesta este între 8 și 15 µg/ml. La concentrații mai mari de atât, incidența toxicității gastrointestinale, cardiace și neurologice nu este acceptabilă. Doza obișnuită pentru adult este 10-12 mg/kg/zi dar poate suferi variații largi, în funcție de prezența unor factori care afectează metabolismul teofilinei (Tabelul 16-7). La pacienții cu B.P.O.C. este dificil de demonstrat că adăugarea de teofilină în terapie aduce bronhodilatație suplimentară celei obținute prin doze optime de simpatomimetice β_2 specifice. Totuși, unii pacienți obțin o ameliorare simptomatică care s-ar putea datora, în parte, micilor efecte benefice suplimentare pe care teofilina le are asupra funcției cardiace și a mușchilor respiratori. În astmul bronșic, teofilina este indicată mai ales pentru a reduce variațiile largi ale tonusului musculaturii

TABELUL 16-6 Terapia farmacologică în obstrucția bronșică

Simpatomimetice
Agenți Beta 2 specifici: metaproterenol, terbutalină, albuterol
Epinefrină
Metilxantine
Teofilină
Aminofilină
Anticolinergice
Atropină
Bromură de ipratropuim
Medicamente antiinflamatoare
Corticosteroizi
Cromoglicat disodic

netede bronșice care apare mai ales în primele ore ale dimineții când nivelul sanghin al altor bronhodilatatoare este scăzut iar variația circadiană normală produce creșterea tonusului musculaturii netede bronșice. În plus, teofilina poate micșora acuzele simptomatice.

Corticosteroizii sunt de neprețuit în scăderea inflamației bronșice, deși ei nu acționează acut în ameliorarea obstrucției bronșice. Utilizarea lor precoce și în doze suficiente în tratamentul astmului acut sau a exacerbărilor acute de B.P.O.C. a arătat scăderea obstrucției bronșice (pe 12 - 24 ore), scăderea duratei totale de spitalizare și scăderea recurențelor.

Complicațiile administrării cronice limitează utilitatea lor, deși introducerea corticoizilor inhalatori potenți (beclometazonă și triamcinolon) a dus la reducerea semnificativă a acestei probleme. Corticoizii inhalatori au devenit prima linie de tratament pentru pacienții astmatici care necesită mai mult decât folosirea ocazională de β_2 agoniști pentru controlul simptomatologiei. Supresia hiperreactivității bronșice necesită frecvent doze mai mari decât cele recomandate în mod obișnuit în Statele Unite (de exemplu 1600 - 2600 µg în loc de 400 - 800 µg de beclometazonă pe zi). Efectele secundare locale orofaringiene (răguşeală și candidoză) pot fi atenuate sau eliminate prin utilizarea unui "spacer" cu volum mare.

TABELUL 16-7 Factori care afectează clearence-ul teofilinei

Clearence crescut de:	Fumul de țigară
	Fumat de marihuana
	Friptură la grătar
	Fenobarbital
Clearence scăzut cu 25%	Eritromicină
	Propranolol
	Alopurinol
	Contraceptive orale
cu 50%	Cimetidină
	Fenitoin
	Vaccinul antigripal
	Infecție
cu 100% sau mai mult	Insuficiența cardiacă
	Ciroza hepatică

Cromoglicatul disodic şi nedocromilul inhalatorii previn bronhospasmul la unii astmatici dar nu sunt de ajutor în tratamentul crizei astmatice acute.

Deşi mecanismele propuse de acţiune sunt stabilizarea membranei mastocitare şi prevenirea eliberării de mediatori, aceşti agenţi sunt de asemenea eficienţi şi în forme de astm fără asociere de atopie, probabil din cauza unui efect antiinflamator.

La pacienţii a căror formă de astm este dificil de controlat, constituie un medicament util de încercat înaintea introducerii terapiei cortizonice orale cronice.

Medicamentul trebuie folosit 3-4 săptămâni înainte de a decide dacă este sau nu eficient. Poate fi utilizat intranazal pentru ameliorarea simptomelor rinitei alergice.

In Figura 16-1 se găseşte o sugestie de schemă de administrare a bronhodilatatoarelor.

OXIGENOTERAPIA

Hipoxemia care complică afectarea obstructivă pulmonară are două consecinţe negative: scăderea aportului de O_2 la nivel tisular şi vasoconstricţie pulmonară hipoxică cu evoluţie spre cord pulmonar. Oxigenoterapia face deci parte integrantă din tratamentul pacienţilor cu afecţiuni obstructive pulmonare şi ar trebui folosită de oricâte ori saturaţia O_2 scade sub 90%. La unii pacienţi, oxigenoterapia poate fi necesară numai în exacerbările acute dar la cei cu afecţiuni cronice poate fi necesară în cursul somnului, a efortului fizic sau continuu, funcţie de momentul când apare desaturarea. Datorită mecanismului de producere a hipoxemiei, anume dezechilibru ventilaţie - perfuzie, desaturarea poate fi corectată prin creşteri mici ale concentraţiei fracţionale a O_2 din aerul inspirat, care se obţin cu mai puţin de 4 l/min debit nazal. S-a demonstrat în mod cert că pacienţii cu B.P.O.C. care au Pa O_2 de repaus sub 55 mm Hg (≤ 60 mm Hg dacă există cord pulmonar sau policitemie) beneficiază de oxigenoterapia de lungă durată. Aceşti pacienţi au supravieţuirea crescută când oxigenoterapia are loc 24 ore pe zi. Pacienţii trebuie reevaluaţi după 2 luni, iar dintre ei până la 40% au ameliorări suficient de mari pentru a face suplimentarea nenecesară (Fig. 16 - 2).

ANTIBIOTICE ŞI VACCINURI

Unele exacerbări ale obstrucţiei bronşice sunt secundare infecţiilor acute. La pacienţii cu afecţiuni obstructive pulmonare, colonizarea bronşiilor cu bacterii presupuse patogene este frecventă. Totuşi, în absenţa semnelor sistemice de infecţie sau o modificare evidentă a calităţii şi cantităţii sputei, nu există indicaţie pentru antibiotice. La pacienţii cu bronşiectazii sau fibroză chistică, organismul specific responsabil de colonizare, de obicei *S. aureus* sau *Pseudomonas*, este uşor de identificat. Cu toate acestea, la pacienţii cu B.P.O.C. sau astm bronşic, un agent patogen specific nu se identifică de obicei, deşi *Haemophilus influenzae* şi *Streptococcus pneumoniae* sunt uneori prezenţi în număr mare. În primul caz, se poate alege antibioticul

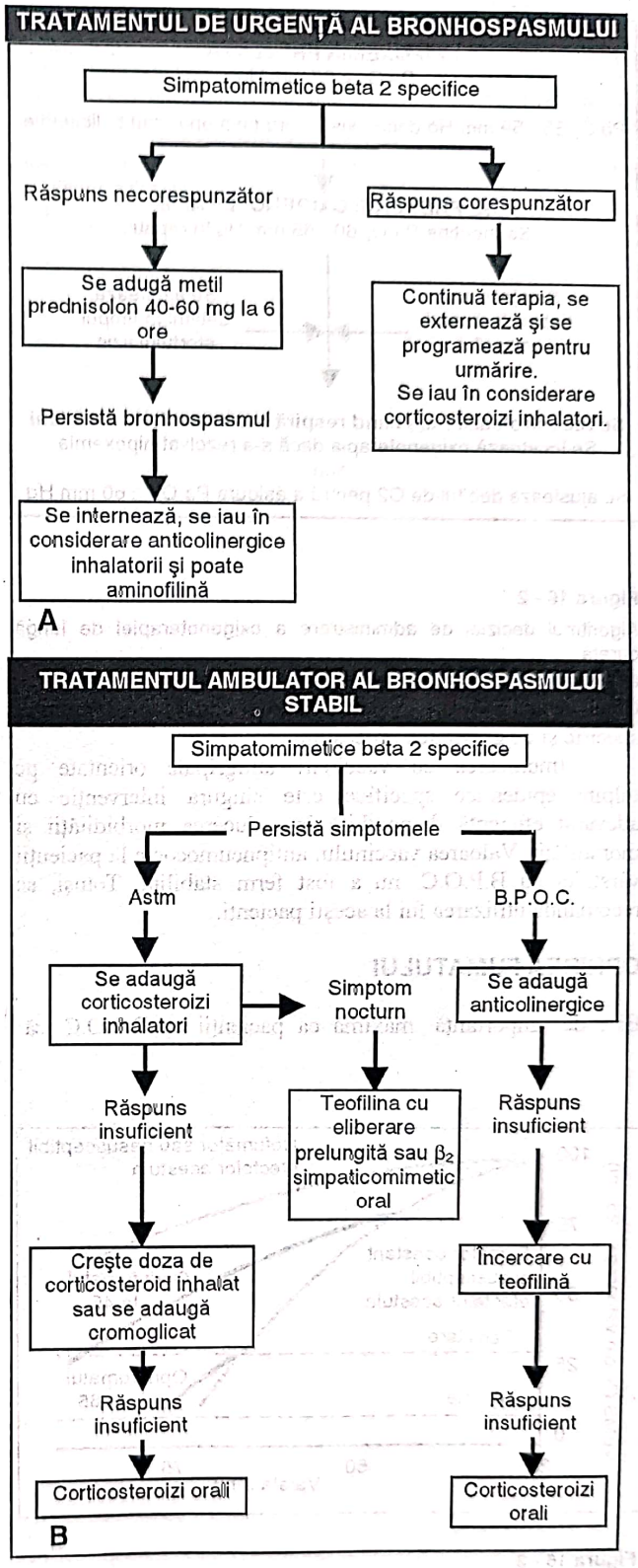


Figura 16 - 1
Schema de tratament al bronhospasmului în urgenţă (A) şi la pacienţii cu afecţiune stabilizată (B)

adecvat, pe când în al doilea caz este frecvent mai eficient să se administreze un antibiotic cu spectru larg, cum sunt

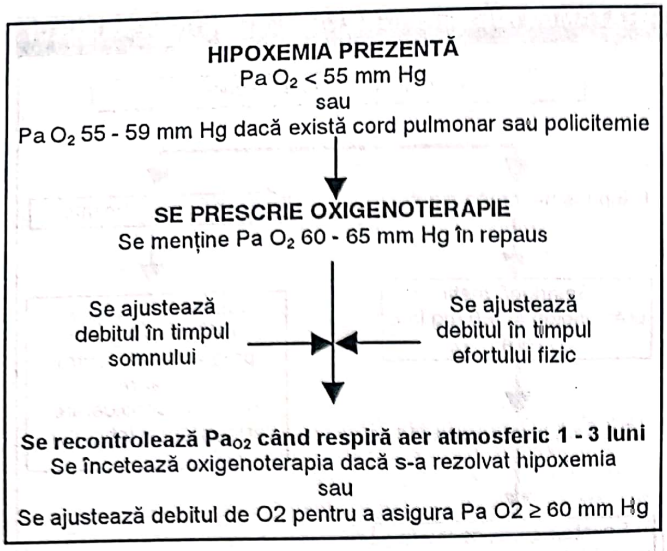


Figura 16 - 2

Algoritmul deciziei de administrare a oxigenoterapiei de lungă durată

ampicilina, trimetoprim - sulfametoxazol sau tetraciclină. Calea de administrare, oral sau parenteral, depinde de agentul specific și de gravitatea procesului.

Imunizarea cu vaccinuri antigripale orientate pe tulpini epidemice specifice este singura intervenție cu adevărat eficientă disponibilă în reducerea morbidității și mortalității. Valoarea vaccinului antipneumococic la pacienții vârstnici cu B.P.O.C. nu a fost ferm stabilită. Totuși, se recomandă utilizarea lui la acești pacienți.

OPRIREA FUMATULUI

Este de importanță maximă ca pacienții cu B.P.O.C . să înceteze fumatul. Fumătorii susceptibili care dezvoltă B.P.O.C. au o rată crescută de degradare a funcției pulmonare măsurată ca volumul expirator maxim pe secundă (V.E.M.S.) (80 ml / an), în comparație cu fumătorii nesusceptibili și nefumători (VEMS 30 ml/an) (Fig. 16 - 3). Ca urmare a opririi fumatului, rata de deteriorare la fumătorul susceptibil scade până la cea a nefumătorului (30 ml/an). Medicamentele care scad dependența fizică de țigări, cum este guma de mestecat cu nicotină și plasturii transdermali cu nicotină, împreună cu modificări de comportament și sprijin pe termen lung din partea medicului, cresc succesul încercărilor de oprire.

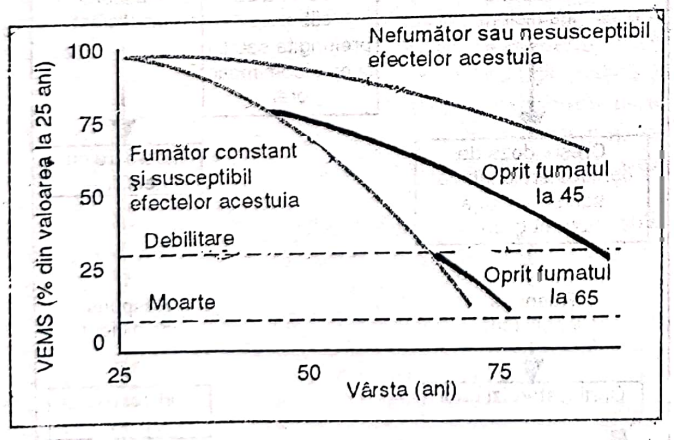


Figura 16 - 3

Modul de scădere a volumului expirator maxim pe secundă V.E.M.S., cu riscul de morbiditate și de mortalitate prin boala respiratorie la un fumător susceptibil comparat cu un subiect sănătos sau un fumător nesusceptibil. Deși încetarea fumatului nu reface funcția pulmonară deja alterată la fumătorul susceptibil, scade totuși rata deteriorării în continuare (adaptat din Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction Br Med J 1977; 1 : 1645; cu permisiunea autorilor).

FIZIOTERAPIA ȘI REABILITAREA

Fizioterapia toracică (percuție și drenaj postural) se folosesc pe baza presupunerii că retenția de spută are consecințe nedorite. Deși este o presupunere rezonabilă dar nedovedită și deși fizioterapia crește volumul de spută eliminat, nu există nici o dovadă că aceasta modifică evoluția naturală a oricărei boli sau că ar fi mai eficientă decât tusea în eliminarea de spută. Pacienții cu afecțiuni pulmonare suficient de severe ca să împiedice traiul zilnic normal, în mod frecvent prezintă o calitate a vieții îmbunătățită când sunt înscriși într-un program de reabilitare bine condus. Cu toate acestea, reabilitarea pulmonară nu s-a demonstrat a modifica ritmul de deteriorare a funcției pulmonare sau să amelioreze supraviețuirea. În final, trebuie individualizat necesarul nutrițional al acestor pacienți. Acest lucru este important în fibroza chistică, când este necesar un supliment de enzime pancreatice și vitaminic. Pacientul debilitat de emfizem trebuie luat în considerare pentru sprijin nutrițional datorită faptului că o nutriție proastă îl poate face susceptibil la insuficiență respiratorie prin scăderea forței musculare.

CHIRURGIA CU REDUCERE DE VOLUM ȘI TRANSPLANTUL DE PLĂMÂN

Chirurgia cu reducere de volum pulmonar a devenit recent o opțiune chirurgicală pentru tratamentul pacienților selecționați cu BPOC. Volumul plămânului supraexpansionat este redus prin îndepărtarea a 20 - 30% din porțiunile cele mai afectate ale plămânului. Acest lucru permite diafragmului, cuștii toracice și peretelui toracic să revină la o formă mai aproape de normal și în consecință să lucreze mai bine. Pacienții care trebuie luați în vedere pentru această procedură trebuie să se fi lăsat de fumat cu cel puțin 6 luni înaintea operației, să nu aibă o afecțiune majoră preexistentă și să ia parte la programul de reabilitare pulmonară atât pre-cât și postoperator. S-a evidențiat o ameliorare marcată în simptomatologia și funcția pulmonară la unii pacienți postoperator. Totuși, nu toți pacienții beneficiază de această procedură, și pot apare complicații, cum este fistula bronhopulmonară. Chirurgia cu reducere de volum pulmonar nu s-a dovedit a prelungi supraviețuirea și sunt necesare studii prospective clinice (acum în curs).

La pacienți selecționați cu insuficiență respiratorie în stadiu terminal, transplantul pulmonar poate fi o opțiune valabilă terapeutică. S-a efectuat cu succes transplant unic de

plămân la pacienţi cu emfizem în stadiu terminal, cu normalizarea anomaliilor fiziologice. Pacienţii cu fibroză chistică beneficiază cu succes de transplant pulmonar deşi necesită transplant bilateral datorită riscului de infectare a transplantului unic de la plămânul nativ restant.

BIBLIOGRAFIE

Cystic fibrosis-from the gene to the cure. Am J Resp Crit Care Med 1995 151:S45-S82.

Lemanske RF Jr: Mechanisms of airway inflammation. Chest 1992; 101 (Suppl):372S-377S.

National Asthma Education Program: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.Bethesda, MD, National Institutes of Health. DHMS publication No. (NIH) 92-3042, 1991.

Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med 1995; 152:S77-S120.

Stephen PT, Celli BR: long-term oxygen therapy. N Engl J Med 1995; 333: 710-714.

17

Bolile infiltrative difuze ale plămânului

Un mare număr de boli pulmonare se caracterizează prin înlocuirea sau infiltrarea ţesutului normal pulmonar cu ţesut anormal (Fig. 17 - 1). Rareori, agentul cauzal poate fi identificat, ca în silicoză. Mai frecvent, procesul cauzal nu este cunoscut şi doar efectul este evident. Agresiunea poate produce leziuni prin toxicitate directă, ca urmare a unui răspuns inflamator, sau printr-o reacţie mediată imunologic. Indiferent de mecanismul lezional, influxul de celule inflamatorii în interstiţiul pulmonar, spaţiu perivascular şi spaţiu alveolar duce la apariţia unei alveolite sau vasculite şi, dacă evoluează până la capăt, fibroză pulmonară.

MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea pacienţilor se prezintă cu un debut insidios de dispnee, limitare de efort şi tuse uscată neproductivă. O parte esenţială în evaluarea pacienţilor cu pneumopatie difuză este un istoric amănunţit al expunerilor şi simptomelor. Examenul toracelui relevă în mod caracteristic crepitante, care apar la mijlocul sau spre sfârşitul inspirului, şi tahipnee. Semne clinice de hipertensiune pulmonară, cord pulmonar, şi cianoză aparţin de regulă manifestărilor târzii. Dovezi de afectări extratoracice sunt valoroase pentru că sugerează un diagnostic precs, aşa cum sunt leziunile cutanate în sarcoidoză sau artrita unei boli de colagen. Radiografia toracică poate confirma prezenţa unei boli infiltrative difuze dar rareori se poate pune diagnosticul numai după ea.

Pe măsură ce fibroza înlocuieşte structurile pulmonare normale, apare o scădere a tuturor volumelor pulmonare (vezi Tabelul 16-2), o scădere a complianţei pulmonare şi o scădere a capacităţii de difuzie. Pierderea de spaţiu alveolar şi modificările căilor aeriene produc dezechilibru ventilaţie - perfuzie dar hipoxemia este de obicei mică până când boala progresează într-un mod semnificativ, iar hipercapnia este neobişnuită. Totuşi, pacienţii cu fibroză interstiţială prezintă frecvent desaturare de oxigen la efort, în ciuda doar unei hipoxemii mici în repaus.

Un diagnostic specific, când nu este evident de la prezentare, depinde de ce se pune în evidenţă prin biopsia pulmonară. În anumite boli, ca în sarcoidoză, se poate obţine suficient ţesut utilizând un fibrobronhoscop şi o biopsie transbronşică, dar aceasta ar putea fi insuficient în alte cazuri cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică, când se poate indica biopsia pe plămân deschis.

ENTITĂŢI SPECIFICE

Boli de etiologie cunoscută

Pneumoconiozele

Pneumoconiozele sunt boli pulmonare prin inhalarea de particule anorganice. Aceste pulberi pot fi minerale fibroase, ca azbestul, sau minerale nefibroase, ca siliciul şi metalele. Spectrul clinic variază larg funcţie de natura substanţei inhalate şi de tipul răspunsului pe care îl produce în plămân. Unele substanţe cum este azbestul conduc la fibroză progresivă, în timp ce altele cum este fierul produc reacţii minime sau nu produc reacţii chiar când este depozitat în cantităţi mari. Pulberile anorganice mai frecvent implicate se găsesc în Tabelul 17-1 şi sunt împărţite funcţie de structura lor şi de potenţialul fibrogenic.

În rândul mineralelor fibroase, azbestul reprezintă riscul cel mai mare pentru sănătate (Tabelul 17-2). Fibroza pulmonară (azbestoza) este dependentă de doză, în timp ce bolile din spaţiul pleural nu par corelate cu intensitatea expunerii. În plus, pe lângă fibroză pulmonară şi afecţiune benignă pleurală, există o creştere de 5 ori în incidenţa cancerului bronhogenic în rândul muncitorilor cu azbest, nefumători în comparaţie cu o cohortă populaţională nefumătoare de control. În rândul muncitorilor cu azbest fumători, incidenţa este de 60-90 ori mai mare. Mezotelioamele maligne ale pleurei şi peritoneului au de asemenea o puternică asociere cu expunerea la azbest dar nu par să fie legate de fumat. Există o perioadă de latenţă prelungită între expunere şi tumori de obicei cel puţin 20 ani iar uneori până la 30 - 40 ani. Mai multe studii au arătat că forma, lungimea şi diametrul fibrelor de azbest constituie caracteristici importante în determinarea potenţialului cancerigen.

Depunerea de praf de cărbune în jurul bronhiolelor respiratorii de ordinul întâi şi doi produce pneumoconioza lucrătorului cu cărbune, sau "plămânul negru". Poate fi

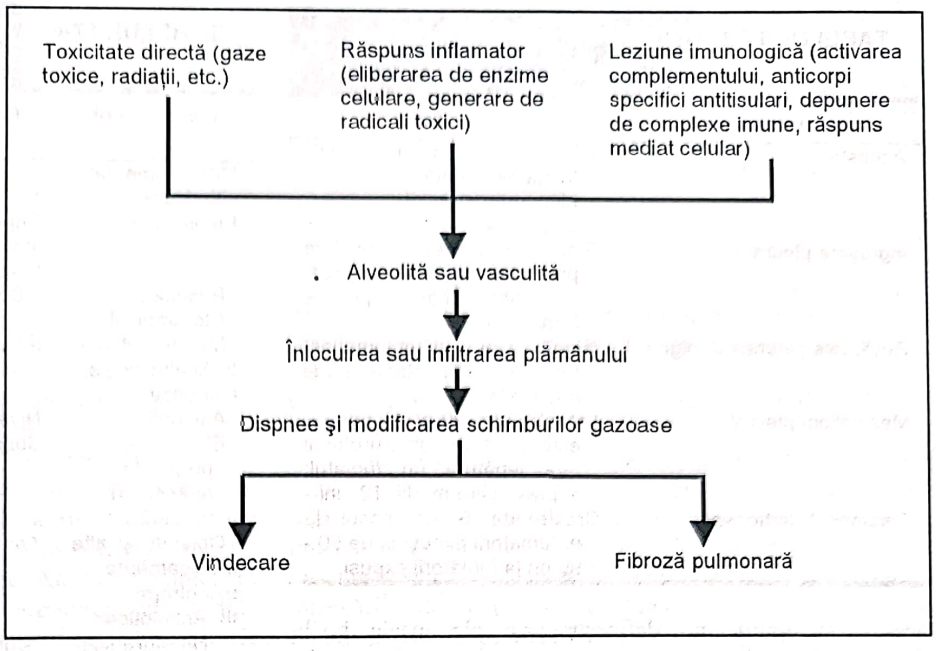


Figura 17 - 1
Fiziopatologia și evoluția pneumopatiilor infiltrative difuze

însoțită de inflamație minimă dar nu este suficient de severă pentru a cauza simptome sau tulburări fiziologice măsurabile la majoritatea muncitorilor. Simpla pneumoconioză care constă într-un model reticulonodular fin, difuz, care apare pe radiografia pulmonară și dezvoltarea unei tuse productive se regăsește la 5% dintre cei care lucrează cu cărbune. Tulburările fiziologice, atunci când sunt prezente, sunt minime. La un număr mai mic de mineri, poate 0,4%, pot apare pe radiografia toracică opacități nodulare cu diametrul de 1 cm sau mai mare, reprezentând noduli colagenoși denși (pneumoconioza muncitorului cu cărbune, complicată). Spre deosebire de forma simplă, aceasta poate duce la fibroză progresivă masivă și boală restrictivă pulmonară.

Răspunsul pulmonar la o pulbere mai fibrogenică, așa cum este siliciul, este amplificat dramatic. Expunerea la siliciu apare în majoritatea operațiilor miniere, sablare, olărit, fabricarea de cărămizi și turnătorie. În majoritatea cazurilor, silicoza apare după cel puțin 20 ani de expunere, deși poate apare în 5 ani sau mai puțin de expunere intensă la o concentrație mare de praf. Gradarea radiologică a bolii se întinde de la mici noduli difuzi cu mărirea minimă a nodulilor limfatici hilari, la noduli mari, predominant în lobii superiori, care variază de la aproximativ 1 cm., la mase confluente care ocupă majoritatea unui lob (fibroză progresivă masivă). Calcificarea în coajă de ou a ganglionilor limfatici este o trăsătură caracteristică.

Modificările radiologice nu se corelează prea bine cu simptomatologia și tulburările fiziologice din silicoză. Evoluția bolii poate fi modificată de alți factori cum sunt fumatul sau suprainfecția micobacteriană, fie *M. tuberculosis, M. intracelulare* sau *M. kansasii.*

Nu există nici un tratament specific pentru nici o pneumoconioză și doar ieșirea din mediul de expunere poate modifica evoluția spre insuficiență respiratorie . Este neapărat necesară o cercetare atentă repetată pentru infecție micobacteriană în silicoză, în special în cazul alterării bruște a stării de fond. Încetarea fumatului, tratamentul agresiv al infecțiilor bacteriene obișnuite și utilizarea oxigenului în tratamentul cordului pulmonar, care apare ca o complicație, pot ameliora funcția respiratorie și să prelungească supraviețuirea.

TABELUL 17-1 Pneumoconiozele

Substanța	Fibrogenicitate	Meserie
I Minerale fibroase		
Azbest	Înaltă	Exploatări de azbest, șantiere navale și izolații termice
Talc	Înaltă	Exploatări de talc și măcinare
Fibre de sticlă	Joasă	Izolații
II Minerale nefibroase		
Siliciu	Înaltă	Minerit, sablare, etc.
Cărbune	Joasă	Minerit
III Metale		
Fier	Joasă	Minerit, rafinare și fabricare
Aluminiu	Necunoscut	Minerit, rafinare și fabricare
Beriliu	Înalt	Minerit și fabricare

Pneumonita de hipersensibilitate

Pneumonita de hipersensibilitate, sau alveolita alergică extrinsecă, apare la indivizi care au dezvoltat o sensibilitate anormală la un anumit agent organic. La 4-6 ore după expunerea unui subiect sensibilizat, apare debutul tusei, dispneei, febrei și alterării stării generale; de obicei lipsește wheezingul. La auscultație se aud crepitante difuze, iar radiografia toracică arată infiltrate nodulare sau reticulonodulare cu crutarea relativă a apexurilor. În majoritatea cazurilor, aceste simptome dispar progresiv, dar reapar la o nouă expunere. Durata simptomelor poate crește progresiv după expuneri repetate, și chiar se ajunge la fibroză pulmonară și boală restrictivă pulmonară.

O mare varietate de substanțe pot provoca această tulburare (Tabelul 17-3) prototipul fiind plămânul de fermier, o sensibilitate la *Actinomyces termofilic*, un organism ce există în fânul mucegăit. Bolnavii cu aceste tulburări au în ser precipitine serice pentru proteine specifice, deși prezența

TABELUL 17-2 Bolile pulmonare legate de azbest

Formă	Comentariu
Azbestoză	Fibroză interstițială; perioadă lungă de latență, hipocratism digital, crepitante
Ingroşare pleurală	Plăci calcificate; intensitate proporțională cu expunerea; semnifică doar expunere prealabilă
Revărsate pleurale benigne	Hemoragice; asimptomatice; remisie spontană şi recurență
Mezoteliom pleural	Latența între 20 şi 40 ani; nu este legat de doză; probabil fără legătură cu fumatul; supraviețuire medie 12 luni
Carcinom bronhogenic	Creşte de 5 ori riscul la nefumătorii expuşi şi de 60 - 90 ori la fumătorii expuşi.

acestor precipitine nu defineşte prin ele însele boala, deoarece 50% dintre cei expuşi în mod similar produc precipitine dar rămân asimptomatici. Se crede că boala rezultă prin mecanism mediat de complexe imune, cât şi prin mecanism imun mediat celular.

Tratamentul este îndepărtarea sau evitarea agentului cauzal. Ocazional, sunt necesari corticosteroizi în situațiile acute. Eficacitatea corticosteroizilor în fază cronică, când s-a instalat fibroza, este totuşi mai puțin certă, deşi ar fi indicată o încercare la pacienții simptomatici.

Alte cauze extrinseci certe de pneumopatie interstițială difuză

Iradieri la doze mai mari de 5000 razi pe o durată de 4-6 săptămâni produc frecvent pneumonite de iradiere până în 6 luni de la expunere, şi aproape întotdeauna în primul an.

TABELUL 17-3 Pneumonitele de hipersensibilitate

Antigen	Sursă	Exemple de boală
Bacterii *termofilice*	Fân mucegăit sau alte materiale organice, umidificatoare încălzite	Plămânul de fermier, bagasoză, plămânul de umidificator
Alte bacterii, în special *Bacillus subtilis*	Apă	Plămânul lucrătorului cu detergenți şi de umidificator
Ciuperci	Material organic mucegăit, apă	Plămânul cojitorului de scoarță de arțar, suberoză, sequioză
Proteine animale	Dejecții de păsări, mătreață de animale	Plămânul crescătorului de porumbei, boala mânuitorului de rozătoare
Amibe	Apă	Plămânul de umidificator

TABELUL 17-4 Cele mai frecvente pneumopatii induse medicamentos

Medicament	Relația cu doza	Aspectul clinic şi patologic
I Medicamente citostatice		
Bleomicina	Dependent de doză atât acut cât şi cronic	Fibroza pulmonară
Busulfan	> 600 mg	Fibroza pulmonară
Clorambucil	> 2 g	Fibroza pulmonară
Metotrexat	fără	Pneumonită
II. Analgezice şi hipnotice		
Aspirină	Nivel seric>45 mg/dl	Edem pulmonar
Etclorvinol	Supradozaj	Edem pulmonar
propoxifen		
hidroclorid		
heroină		
Opiacee şi alte medicamente psihotrope	Abuz IV cronic	Fibroză pulmonară şi alveolită
III. Antibiotice		
Nitrofurantoin	Acut	Pneumonită de hipersensibilitate
Sulfonamide	Cronic	Fibroză pulmonară, sindrom Löffler

Multe medicamente produc pneumopatii difuze (Tabelul 17-4). Unii agenți citostatici alchilanți, cum este clorambucilul, produc toxicitate dependentă de doză, în timp ce altele, cum este metotrexatul, produc reacții de hipersensibilitate. Ambele fenomene apar la bleomicină ca o afecțiune acută; afectarea cronică este aproape inevitabilă când se administrează mai mult de 400-500 unități. A fost suspectat un sinergism între bleomicină şi alte cauze de afectare pulmonară, cum sunt radiațiile şi concentrațiile înalte de oxigen. Antimicrobienele, în special nitrofurantoin şi sulfonamide, pot da pneumopatie de hipersensibilitate, iar o serie de sedative şi hipnotice au fost implicate în etiologia edemului pulmonar necardiogen, în special în caz de abuz de administrare I.V. Expunerea la gaze toxice, de exemplu clor, amoniac, fosgen, ozon, hidrogen sulfurat şi dioxid de azot, poate cauza afectare pulmonară severă. Natura leziunii depinde de reactivitatea gazului, de concentrație şi de durata expunerii, şi variază de la traheobronşită la sindromul de detresă respiratorie a adultului.

Pneumopatii difuze de etiologie necunoscută

Boli de colagen

Poliartrita reumatoidă este asociată cu 5 manifestări pulmonare diferite prezente la un procent ridicat de cazuri seropozitive: revărsate pleurale exudative caracterizate de o glicopleurie foarte scăzută; noduli pulmonari cu diametre de la câțiva milimetri la mai mult de 5 cm; noduli reumatoizi în asociere cu pneumoconioza lucrătorului cu cărbune (sindromul Caplan); fibroză interstițială difuză şi vasculită pulmonară. Cu excepția nodulilor şi a glucozei scăzute în lichidul pleural, pacienții cu lupus eritematos sistemic

(L.E.S.) pot avea multe manifestări comune cu cele din poliartrite. Pleurita şi pneumonita au fost descrise de asemenea în sindromul Sjögren, polimiozită şi dermatomiozită. Plămânul este frecvent afectat în sclerodermie, ca fibroză pulmonară şi/sau hipertensiune pulmonară. În ultimul rând, s-a demonstrat existenţa inflamaţiei granulomatoase a parenchimului pulmonar în arterita temporală şi polimialgia reumatică.

Vasculite pulmonare

Vasculitele pulmonare pot apare în cadrul uneia din bolile de colagen menţionate mai sus, în cursul unei granulomatoze sistemice sau unei vasculite de hipersensibilitate.

Vasculitele granulomatoase includ granulomatoza clasică Wegener, granulomatoza Wegener limitată si granulomatoza limfomatoidă. Granulomatoza Wegener este o vasculită necrotizantă, iniţial descrisă ca afectând 3 sisteme organice: plămânul, căile respiratorii superioare şi rinichii. Totuşi pot fi afectate multe alte organe. Afectarea pulmonară ia de obicei forma unor leziuni nodulare unice sau multiple care au tendinţa de a se escava. În forma limitată de granulomatoză Wegener, pacienţii au o patologie asemănătoare, dar nu au afectare renală. Serul a 90% din bolnavii cu Wegener clasic conţine anticorpul anticitoplasma neutrofilică (C - ANCA). Totuşi, s-au raportat rezultate C - ANCA fals pozitive într-o serie de alte boli, iar un rezultat C - ANCA pozitiv nu elimină necesitatea unei biopsii tisulare diagnostice. Ambele forme de Wegener răspund bine la ciclofosfamidă în combinaţie cu prednisonul. Este esenţială diagnosticarea rapidă şi sigură a granulomatozei Wegener deoarece boala este frecvent letală fără tratamentul cu ciclofosfamidă. Granulomatoza limfomatoidă se aseamănă cu granulomatoza Wegener, dar diferă prin afectarea frecventă a sistemului nervos central. Este clar acum că această boală este în realitate un limfom angiocentric şi nu o adevărată vasculită. Se folosesc regimuri citostatice combinate, dar prognosticul este prost.

În vasculita de hipersensibilitate, afectarea pulmonară este o parte mai puţin proeminentă a unei boli sistemice. Bolile în care apare cel mai frecvent este purpura anafilactoidă, crioglobulinemia mixtă esenţială şi vasculitele asociate cu neoplazii, infecţii sau medicamente.

Infiltrate pulmonare cu eozinofilie (I.P.E.)

Asocierea de infiltrate pulmonare şi eozinofilie periferică apare în 6 boli relativ bine caracterizate. Sindromul Löffler este o afecţiune benignă caracterizată de infiltrate pulmonare fugace şi eozinofilie, probabil legate de un răspuns imun la un agent extern oarecare. Pneumonia eozinofilică cronică este o formă mai simptomatică de I.P.E. Datorită tendinţei de a afecta periferia plămânului, imaginea ei radiologică este denumită inversul edemului pulmonar. Radiografia pulmonară în pneumonia eozinofilică idiopatică acută arată infiltrate alveolare parenchimatoase, revărsat pleural şi accentuarea septurilor. Toate cele 3 sindroame răspund la corticoterapie. I.P.E., în astmul bronşic, se datorează cel mai frecvent aspergilozei bronhopulmonare alergice. Mulţi paraziţi pot produce infiltrate pulmonare cu eozinofilie sanghină şi/sau alveolară. Aceştia includ *Strongyloides, Asccaris, Toxocara* şi *Ancylostoma*, în Statele Unite. Eozinofilia tropicală constă în simptome ca wheezing, febră şi aspect radiologic reticulonodular şi se crede că se datorează infestării cu microfilarii de tipul *Wuchereria bancrofti*. În sfârşit, se poate asocia cu o boală de colagen, în care caz afecţiunea de bază determină aspectul general.

Sarcoidoza

Sarcoidoza este o afecţiune sistemică de etiologie necunoscută caracterizată de granuloame ce nu se cazeifică, care se găsesc în tot organismul. Cel mai frecvent apare la vârsta de 20 - 30 ani, cu o uşoară preponderenţă la femei şi este, în mare, de 10 ori mai frecventă la negri în Statele Unite.

Dovezile care se acumulează, sugerează că activarea celulelor T este un factor esenţial în patogenia sarcoidozei deşi agentul (sau agenţii) incitant rămâne necunoscut. Un procent crescut de limfocite în lichidul de lavaj bronhoalveolar este markerul alveolitei în sarcoidoză. Totuşi, încercările de a prezice evoluţia bolii şi necesarul de tratament bazate pe modificările din lavajul bronhoalveolar au fost dezamăgitoare. Alte anomalii imunologice includ anergie cutanată cu scăderea numărului de limfocite T circulante, autoanticorpi anti celule T, gammopatii policlonale şi scăderea numărului de limfocite B.

Majoritatea tulburărilor asociate cu sarcoidoza rezultă din prezenţa fizică de granuloame în ţesuturi, deşi pot fi prezente şi semne sistemice de inflamaţie. Organele frecvent implicate sunt plămânii, pielea, ganglionii limfatici, ficat, splină, ochi, articulaţii, sistemul nervos central şi muşchi (Tabelul 17 - 5). Simptomatologia la prezentare este variabilă, deşi în Statele Unite 50% din pacienţi prezintă afectare pulmonară, 25% au simptomatologie sistemică şi 7% au afectare extrapulmonară; restul sunt asimptomatici şi sunt descoperiţi în cursul unui examen de rutină. Acuzele pulmonare mai frecvente sunt tusea şi dispneea. Eritemul nodos, frecvent asociat cu adenopatie hilară bilaterală, indică sarcoidoza acută şi se asociază cu un prognostic bun.

TABELUL 17-5 Manifestări clinice în sarcoidoză

Pulmonare

- Asimptomatic cu anomalii radiologice pulmonare
- Tuse şi dispnee progresive
- Fibroză pulmonară cu insuficienţă pulmonară
- Obstrucţie laringiană şi endobronşică

Extrapulmonare

- Sindromul Löfgran - febră, artrită, adenopatie, eritem nodos
- Sindromul Heerfordt (febră uveoparotidă) - febră, inflamarea glandelor parotide şi a tractelor uveale, paralizie de nerv VII
- Cutanat - lupus pernio sau plăci cutanate
- Sistemul nervos central - paralizii de nervi cranieni, meningite subacute, diabet insipid
- Articulaţii - artrită mono sau poliarticulară
- Eritem nodos
- Leziuni chistice împroşcate în metacarpiene şi falange
- Limfadenopatie periferică şi/sau splenomegalie
- Cord - aritmii paroxistice, tulburări de conducere
- Ochi - corioretinită, uveita anterioară, keratoconjunctivită
- Hipercalcemie cu nefrocalcinoză sau nefrolitiază
- Hepatită granulomatoasă

Diagnosticul depinde de evidențierea granuloamelor necazeificante într-un context clinic caracteristic cu modificări radiologice tipice, în absența unei alte cauze specifice de boală granulomatoasă, cum ar fi tuberculoza, boli fungice, carcinom și limfom. Confirmarea histologică este frecvent obținută prin biopsie transbronșică în cursul unei bronhoscopii. Stadializarea radiologică convențională este: stadiul 0 - film normal; stadiul 1 - adenopatie hilară bilaterală; stadiul 2 - adenopatie plus infiltrate și stadiul 3 - numai infiltrate. Nu există dovezi că această stadializare are vreo legătură cu progresia naturală a bolii. Rareori, radiografia poate prezenta noduli multipli similari cu cei care apar în metastazele tumorale. Alte anomalii de laborator cuprind hipercalcemia și hipercalciuria (apar la 20% pacienți), care pot conduce la litiază renală, și anemie. Nivelul seric al enzimei de conversie a angiotensinei poate fi crescut, dar această modificare poate apare și în alte pneumopatii difuze. Teste de explorare funcțională pulmonară arată de obicei disfuncție restrictivă cu capacitate de difuzie scăzută, și sunt cele mai utile teste în monitorizarea răspunsului la tratament.

Corticosteroizii sunt eficienți în ameliorarea inflamației granulomatoase acute dar eficiența lor în modificarea prognosticului pe termen lung rămâne de dovedit. Indicațiile uzuale ale corticoterapiei se găsesc în Tabelul 17 - 6. Alte medicamente, de exemplu clorochină, indometacin, azatioprină și metotrexat se folosesc uneori, în special când există afectare cutanată simptomatică; nu s-au făcut studii satisfăcătoare asupra eficacității lor. Recent s-a demonstrat că ketoconazolul este eficient în tratamentul hipercalcemiei asociată cu sarcoidoza prin inhibarea formării de 1,25 - dihidroxicolecalciferol.

Boala este de obicei autolimitată cu rezoluția completă a simptomelor și modificărilor radiologice în 1 - 2 ani. O minoritate de pacienți prezintă o tulburare ușoară persistentă cu unele modificări fibrotice vizibile pe radiografia toracică. Aproximativ 10% dezvoltă boală progresivă cu fibroză pulmonară progresivă sau afectări extrapulmonare semnificative.

TABELUL 17-6 Indicațiile tratamentului cortizonic în sarcoidoză

Afecțiune	Tratament
Iridociclită	Colir cortizonic. Corticoid de depozit local subconjunctival
Uveită posterioară	Prednison oral
Afectare pulmonară	Steroizi rareori recomandați în stadiul I; se folosesc de obicei când infiltratul persistă mai mult de 3 luni sau dacă pacientul este simptomatic
Obstrucția căilor aeriene superioare	Rareori indicație de steroizi intravenos
Lupus pernio	Prednison oral micșorează leziunile desfigurante
Hipercalcemie	Răspunde bine la corticosteroizi
Afectare cardiacă	Se recomandă de obicei corticosteroizi dacă apar aritmii sau tulburări de conducere
Afectare S.N.C.	Răspunsul este mai bun la pacienții cu simptomatologie acută
Afectarea glandelor salivare/lacrimale	Se recomandă corticoizi pentru disfuncție, nu pentru inflamare glandulară
Chisturi osoase	Se recomandă corticoizi dacă sunt simptomatice

S.N.C. - sistemul nervos central

Pneumopatii hemoragice

Asocierea de hemoptizie, anemie și infiltrate pulmonare difuze împreună cu apariția unei glomerulonefrite este cunoscută ca sindrom Goodpasture. Este o boală ce afectează predominant tinerii albi. Nu se cunoaște etiologia, dar prezența anticorpilor antimembrană bazală glomerulară depuși liniar atât în glomeruli cât și în alveole sugerează un mecanism autoimun. Deși afectarea pulmonară poate fi intermitentă, afectarea renală progresează rapid spre insuficiență renală. Uneori, însăși hemoptizia poate fi amenințătoare de viață. Nefrectomia bilaterală duce la încetarea hemoptiziilor, dar în ziua de azi tratamentul este orientat asupra presupusei baze imunologice. Se folosește plasmafereza pentru îndepărtarea anticorpilor, medicamente imunosupresive pentru scăderea producției de anticorpi, iar corticoterapia se folosește empiric pentru a scădea hemoragia pulmonară. Pacienții netratați mor de obicei în primii 2 ani de la debut.

Hemosideroza pulmonară idiopatică poate prezenta asemănări cu sindromul Goodpasture, deși afectează predominant femei tinere și nu afectează rinichii. Etiologia este necunoscută, și nu există markeri imunologici evidenți. În ciuda acestui fapt, se încearcă de obicei un tratament similar cu cel din Goodpasture, deși eficiența lui în această boală este mai puțin clară, iar supraviețuirea medie este de aproximativ 2 - 3 ani.

În sfârșit, hemoragia pulmonară, cu sau fără afectare renală, poate însoți una din bolile de colagen, mai ales L.E.S. și periarterita nodoasă. Poate apare și în vasculitele sistemice (granulomatoza Wegener, vasculita de hipersensibilitate, crioglobulinemia mixtă și sindrom Behçet).

Neclasificate

Histiocitoza X pulmonară, sau granulomul eozinofilic pulmonar, este o afecțiune relativ benignă caracterizată de dispnee și aspect radiologic de infiltrate difuze nodulare sau reticulonodulare cu cruțarea relativă a bazelor pulmonare. Ar trebui suspicionată la pacienții de 20 - 30 ani care au radiografii toracice difuz modificate. Este ușor de confundat cu sarcoidoza, deși imaginile de pneumotorax sau de chiști în fagure de miere și raritatea adenopatiei hilare sunt în favoarea histiocitozei X. Diagnosticul se face histopatologic, tratamentul este nesigur, iar remisiunile spontane sunt frecvente.

Tulburările limfatice infiltrative cuprind pneumonia limfocitică interstițială și limfoadenopatia imunoblastică, alături de alte entități specifice. Diferă de alte pneumopatii interstițiale prin asocierea lor frecventă cu disproteinemie și evoluția frecventă spre neoplazii limfoide.

Proteinoza alveolară pulmonară este o boală idiopatică rară în care alveolele sunt umplute cu un material proteinaceu bogat în lipide. Majoritatea pacienților au

remisiuni spontane, dar spălarea pulmonară totală poate deveni necesară când afectarea difuză produce hipoxemie. Aceşti pacienţi sunt deosebit de expuşi infecţiei cu *Nocardia*, şi mai puţin la *Aspergillus* şi *Cryptococcus*.

Fibroza pulmonară idiopatică

Un număr mare de pacienţi cu pneumopatie interstiţială difuză nu se încadrează în nici una din categoriile enunţate anterior. Aceşti pacienţi, de obicei de vârstă medie, fără predominanţă sexuală, se prezintă cu dispnee şi modificări radiologice de pneumopatie interstiţială. Rareori, boala progresează foarte rapid de la insuficienţă respiratorie la moarte în 6 luni de la debutul simptomatologiei (sindromul Hamann - Rich). Când boala este mai lent progresivă este denumită fibroză pulmonară idiopatică sau alveolită fibrozantă criptogenetică. Biopsia pe plămân deschis este necesară de obicei pentru diagnostic definitiv deoarece fibroza interstiţială poate însoţi multe procese inflamatorii şi este necesară o bucată mare de ţesut, de preferinţă din regiuni pulmonare moderat afectate, decât din zone fibrotice în stadiu final, pentru a elimina alte boli.

Bronşiolita obliterantă cu pneumonie organizantă

O altă manifestare nespecifică de leziune pulmonară este proliferarea de ţesut fibros şi inflamator în bronşiolele distale şi regiunile alveolare adiacente, denumită bronşiolita obliterantă cu pneumonie organizantă (BOPO). Acest tip de leziune poate rezulta din infecţii virale şi inhalări de substanţe toxice ca şi din alţi factori necunoscuţi. Radiografia toracică arată petice de spaţiu aerian opacifiate, iar istoricul clinic este de tuse neproductivă, continuă, după un episod pseudogripal. Importanţa recunoaşterii acestei boli şi diagnosticării ei prin biopsie pe plămân deschis este aceea că pacienţii prezintă un răspuns semnificativ la terapie cortizonică fără fibroză pulmonară progresivă consecutivă.

TRATAMENT

Deşi tratamentul acestor tulburări depinde de tipul de boală luat în discuţie, se pot face unele afirmaţii generale. Deciziile cele mai logice se pot lua numai dacă s-a ajuns la un diagnostic cert. Dacă substanţa agresoare a fost identificată, cum se întâmplă în pneumoconioze şi pneumonită de hipersensibilitate, evitarea acestuia este cea mai bună soluţie. Când există o componentă de alveolită activă, pot fi utili corticosteroizii. Doza trebuie să fie mare (60 - 100 mg prednison) iniţial şi apoi trebuie redusă la doza minimă posibilă care controlează cu succes răspunsul inflamator. Dacă nu există nici o dovadă obiectivă de ameliorare, ar trebui oprită corticoterapia. Agenţii imunosupresori se adaugă pentru a menţine remisiunea în anumite tipuri de vasculite, ca în granulomatoza Wegener, dar au o valoare discutabilă în sindromul Goodpasture şi au o eficacitate limitată în fibroza pulmonară idiopatică. Plasmafereza trebuie indicată în afecţiunile în care se ştie că agentul etiologic sunt anticorpii circulanţi, ca în sindromul Goodpasture. La pacienţi selecţionaţi cu fibroză pulmonară idiopatică, transplantul unic de plămân s-a dovedit eficace, cu îmbunătăţirea semnificativă a funcţiei pulmonare şi a toleranţei la efort.

BIBLIOGRAFIE

Coper JAD (ed.): Drug induced pulmonary disease. Clin Chest Med 1990; 11(1): 1-189.

Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvment in the collagen vascular disease, state of the art. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 471-501.

Kelly Pt, Haponik EF: Goodpasture syndrome: Molecular and cilnical advances. Medicine 1994; 73:171-185.

Morgan WKC, Seaton A: Occupational Lung Disease. 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1984.

Raghu G: Interstitial lung disease: A diagnostic approach: Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? AM j Respir Crit Care Med 1995; 151:909-914.

Schwartz ML, King TE: Interstitial Lung Disease. Toronto, BC Decker, 1988.

Sneller MC: Wegener's granulomatosis. JAMA 1995; 273:1288-1291.

18

Bolile vasculare pulmonare

În mod normal, patul vascular pulmonar este un sistem de joasă presiune, cu rezistenţă scăzută (Tabelul 18 - 1). În procesele patologice care duc la scăderi ale suprafeţei totale de secţiune sau la o creştere a tonusului vascular, hipertensiunea pulmonară care rezultă şi redistribuirea fluxului sanghin pulmonar conduc la modificări profunde ale funcţiei cardiace şi ale schimburilor gazoase pulmonare.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE

Funcţia cardiacă

Părţile stângă şi dreaptă ale inimii sunt corelate funcţional prin contiguitatea lor anatomică. Există o continuitate între pereţii lor liberi, împart un perete comun (septul interventricular), şi sunt învelite de pericard. Când rezistenţa vasculară pulmonară este normală, ventriculul drept foloseşte ca vas de capacitanţă, depunând travaliu contractil minim. Compensează ineficient creşterile acute a presiunii vasculare pulmonare şi poate genera acut doar o presiune medie de 40 mm Hg. Creşterile bruşte ale presiunii în ventriculul drept interferă de asemenea cu performanţa ventricolului stâng, probabil datorită deplasării spre stânga a septului interventricular, ceea ce scade complianţa ventriculului stâng şi afectează umplerea ventriculară. Creşterile cronice ale presiunii arteriale pulmonare conduc la hipertrofierea gradată a ventriculului drept, ceea ce îi va permite acestuia să producă presiuni egale cu cele ale ventriculului stâng.

Funcţia pulmonară

Anomaliile funcţiei pulmonare la pacienţii cu boli vasculare pulmonare sunt de obicei o consecinţă a bolii pulmonare subiacente, mai degrabă decât un efect intrinsec al bolii vasculare pulmonare. O excepţie este scăderea capacităţii de difuzie datorată obliterării capilare. Ocluzia şi obliterarea vasculară pulmonară pot produce şunt şi dezechilibru ventilaţie - perfuzie prin mecanisme încă nedefinite şi prin aceasta pot altera schimburile gazoase pulmonare. Hipoxemia care rezultă este accentuată în continuare de reducerea asociată a debitului cardiac şi a Po_2 venos scăzut.

CAUZE DE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ

In tabelul 18 - 2 sunt clasificate cauzele de hipertensiune pulmonară funcţie de mecanismul fiziopatologic. În hipertensiunea pulmonară postcapilară, presiunile pulmonare crescute sunt o reflecţie a presiunii atriale stângi crescute, sau, mai rar, a obliterării venoase. În hipertensiunea pulmonară hiperkinetică, tulburarea se datorează debitului cardiac crescut. Hipertensiunea pulmonară reactivă se datorează mai ales vasoconstricţiei hipoxice. Cea mai frecventă etiologie o reprezintă bolile obstructive pulmonare, boli discutate în capitolul 16. Acest capitol se concentrează asupra a două tulburări care sunt reprezentative pentru implicarea primară a vaselor pulmonare - o tulburare acută, trombembolismul pulmonar, şi o tulburare cronică, hipertensiunea pulmonară primitivă.

EMBOLISMUL PULMONAR

O gamă largă de substanţe pot emboliza în patul vascular pulmonar, când tabloul clinic la prezentare depinde de compoziţia materialului embolizat. Granulele de talc şi fibrele de bumbac injectate împreună cu drogurile ilegale, hematiile în drepanocitoză şi paraziţii purtaţi în sânge (cum sunt schistosomele) conduc la boală lent progresivă, similară clinic cu hipertensiunea pulmonară primitivă. Embolizarea de grăsime, aer sau lichid amniotic, totuşi, se manifestă ca sindrom de detresă respiratorie al adultului (vezi Capitolul 23). Consecinţele produse de cel mai frecvent material emboligen, tromboemboluşi, depind de cantitatea de cheaguri care ajung în plămân şi de starea cardiopulmonară a pacientului. Aceste manifestări pot varia de la tahicardie persistentă sau dispnee uşoară până la stop cardiorespirator. Trombembolismul produce direct sau indirect 200.000 de decese pe an.

Majoritatea trombilor îşi au originea în venele profunde ale coapsei. Locuri de origine mai puţin frecvente includ venele de mai jos de genunchi, venele pelvice, ale membrelor superioare şi trombii murali în jumătatea dreaptă a inimii. Staza, leziunile intimei şi stările de hipercoagulabilitate constituie factori importanţi în apariţia trombozei. Diagnosticul clinic al trombozei venoase profunde (T.V.P.) este foarte inexact, de vreme ce examenul fizic este frecvent derutant. De aceea ar trebui utilizate tehnici speciale de diagnostic oricând este suspicionată T.V.P. (Tabelul 18-3).

Embolismul pulmonar este frecvent nediagnosticat la

TABELUL 18-1 Presiuni vasculare pulmonare normale la adult

Presiunea în artera pulmonară (mm Hg)	Sistolică	30
	Diastolică	10
	Medie	15
Presiunea capilară blocată pulmonară (mm Hg)	Medie	10
Rezistența vasculară pulmonară (mm Hg/L/min)		1-2

pacienții internați în stare gravă, în timp ce la pacienții ambulatori este supradiagnosticat. Dintre factorii predispozanți care se găsesc în Tabelul 18 - 4 imobilizarea este cel mai frecvent. Semnele clinice sugestive de embolism pulmonar nu sunt specifice și mai frecvent indică alte boli acute cardiopulmonare. Simptomele clinice includ dispneea (80%), durere toracică de tip pleuritic (70%) și hemoptizia (20 - 30%). Semnele clinice includ tahipneea (70%), tromboflebită evidentă (neobișnuit), stres acut al ventricolului drept (pulsare a ventricolului drept, întărirea P_2, galop) la mai puțin de 40% din cazuri și uneori frecături, crepitante sau wheezing. Este frecventă o stare subfebrilă, dar febră înaltă cu leucocitoză marcată sunt neobișnuite în boala embolică și sugerează, ca diagnostic mai probabil, o etiologie infecțioasă cum ar fi pneumonie sau pleurezie. Pacienții care se prezintă fără dispnee, durere toracică pleuritică sau tahipnee nu este probabil să aibă embolism pulmonar acut, de vreme ce 97% dintre cei cu embolism prezintă o combinație oarecare a acestor simptome.

Modificările radiologice toracice sunt frecvente dar nu sunt specifice, și ar putea fi atelectazie, infiltrate, epanșamente pleurale și diafragm ascensionat. Vascularizația întreruptă net este greu de găsit. Radiografia toracică este utilă mai ales în eliminarea altor cauze de dispnee și durere toracică, cum ar fi pneumotoraxul și abcesele pulmonare. Electrocardiograma (E.C.G.) poate fi normală, dar modificări nespecifice apar frecvent, cum ar fi modificările nespecifice de segment ST și undă T, tahiaritmii sinusale sau supraîncărcare a ventricolului drept. Hipoxemia și hipocapnia

TABELUL 18-2 Hipertensiunea pulmonară

- Hipertensiunea pulmonară hiperkinetică
  - Defecte septale interatriale și interventriculare
  - Duct arterial patent
  - Șunturi arteriovenoase periferice
- Hipertensiune pulmonară post capilară
  - Insuficiență cardiacă stângă
  - Valvulopatie mitrală
- Hipertensiune obstructivă sau obliterativă
  - Embolism
  - Boli pulmonare parenchimatoase
  - Arterite
  - Stenoza arterei pulmonare
  - Primitivă
- Hipertensiune reactivă
  - Altitudine mare
  - B.P.O.C.
  - Hipoventilație persistentă sau intermitentă
    - Boli neuromusculare
    - Sindromul de apnee în somn

TABELUL 18-3 Tehnici de diagnostic al trombozei venoase profunde

Metoda	Utilitatea
Venografie de contrast	„Standardul de aur"; incidența scăzută a flebitelor post explorare
Pletismografia de impedanță (PGI) și ecografia Doppler	Specificitate înaltă și sunt tehnici neinvazive pentru detectarea trombilor de deasupra genunchiului; mai puțin sensibile pentru trombii de pe venele gambei; rezultate fals-pozitive când există insuficiență cardiacă, ascită și tromboze venoase profunde vechi
Venografia radionuclidică	Studiu funcțional; incidență mare a rezultatelor fals - pozitive

sunt tipice dar P O_2 arterial este > 80 mm Hg la 26% din pacienții lipsiți de antecedente cardiopulmonare. În final, contextul clinic și explorările de laborator de rutină pot sugera diagnosticul, dar confirmarea acestuia necesită investigații specifice (scintigrafie ventilație - perfuzie sau angiografie pulmonară). O scintigrafie pulmonară de perfuzie care vizualizează, în mare, distribuția fluxului sanghin în plămâni, exclude embolismul pulmonar când este normală. O scintigrafie de ventilație ajută la diferențierea blocajul fluxului sanghin anatomic, de cel funcțional. Întârzierea spălării gazului radioactiv sugerează că boala căilor respiratorii ar putea duce la scăderea perfuziei prin vasoconstricție hipoxică. O scintigrafie ventilatorie normală împreună cu scintigrafia de perfuzie care arată defecte segmentare sau mai mari este considerată o scintigrafie ventilație - perfuzie de înaltă probabilitate și este foarte specifică în diagnosticul embolismului pulmonar (87%). Specificitatea este chiar mai mare când există un grad înalt de suspiciune clinică (96%). Orice altceva decât o scintigrafie ventilație - perfuzie normală sau de înaltă probabilitate este o scintigrafie incertă și este nediagnostică și nu poate nici confirma sau exclude embolismul pulmonar.

TABELUL 18-4 Factori predispozanți ai trombembolismului pulmonar

- Medicale
  - Cancer
  - Accident vascular cerebral
  - Infarct miocardic
  - Insuficiență cardiacă congestivă
  - Sepsis
  - Sarcină
- Chirurgicale
  - Chirurgie ortopedică și fracturile membrelor inferioare
  - Proceduri chirurgicale majore (anestezie generală > 30 min)
  - Proceduri urologice, ginecologice și neurochirurgicale
- Dobândite
  - Anticoagulantul lupic
  - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
  - Sindrom nefrotic
  - Policitemia vera
- Congenitale
  - Deficitele de antitrombina III, proteină S și proteină C
  - Disfibrinogenemie
- Tulburări de plasminogen și ale activării plasminogenului.

O scintigrafie de joasă probabilitate nu exclude în mod necesar embolismul pulmonar deoarece aproximativ 14% din acești pacienți prezintă dovezi de embolism pe angiografie.

Dacă scintigrafia pulmonară este incertă, trebuie extinse explorările diagnostice. Există 2 opțiuni. Cea mai simplă constă în demonstrarea trombozei venoase profunde. Din nefericire, la până în 30 - 40% din pacienții cu trombembolism pulmonar acut, aceste investigații au avut rezultate negative din cauză că trombul s-a embolizat deja. Angiografia pulmonară este pasul logic următor, în special la pacienții cu stare generală precară sau la cei cu risc crescut la anticoagulare. O cale de abord alternativă la pacienții cu funcție cardiopulmonară stabilă este studierea neinvazivă repetată a picioarelor pe o perioadă de 10 zile pentru a surprinde dezvoltarea trombozei. Dacă studiile rămân negative, tratamentul nu este necesar deoarece anticoagularea este țintită asupra împiedicării formării de trombi suplimentari și nu în tratarea embolismului. Diagnosticul de certitudine de trombembolism este vital, de vreme ce atât nediagnosticarea

cât și anticoagularea neavenită conduc la creșterea morbidității și mortalității. Un algoritm de diagnostic este reprezentat în Fig. 18 - 1. Tratamentul acut al TVP și al TEP constă în anticoagulare cu heparină în infuzie continuă la o doză care să prelungească timpul parțial de tromboplastină (T.P.T.) la de 1,5 - 2 ori valoarea de control. O doză de heparină în bolus se administrează înaintea inițierii infuziei continue pentru a se ajunge mai repede la un nivel terapeutic al TPT. Heparinizarea eficace în primele 24 h este imperativă, atât timp cât eșecul acestuia este cea mai frecventă cauză a progresării bolii trombembolice venoase și de eșec terapeutic

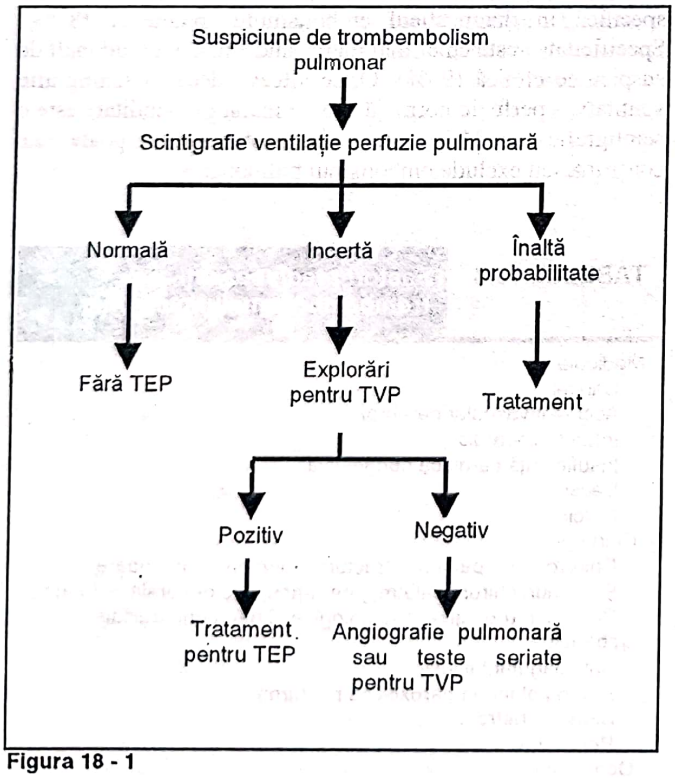


Figura 18 - 1
Abordarea diagnostică a trombembolismului pulmonar

TEP - trombembolism pulmonar; TVP - tromboză venoasă profundă

TABELUL 18-5 Tratamentul trombembolismului pulmonar

Tratament	Indicație
Anticoagulare cu heparină și warfarină	Toți pacienții cu TEP, nu dacă riscul de sângerare este inacceptabil
Medicamente fibrinolitice - streptochinază, urochinază, activator tisular al plasminogenului	Pacienții cu TEP masiv și instabilitate hemodinamică
Instalarea de filtre pe vena cavă	Când sunt contraindicate anticoagulantele sau acestea au eșuat
Embolectomia acută	Foarte rar, dacă este vreodată, datorită mortalității ridicate

.Studii recente au arătat că un nivel terapeutic al TPT în primele 24 h este obținut cel mai eficient folosind o nomogramă de dozare pentru a ghida terapia heparinică. Odată început tratamentul, trebuie monitorizat numărul de trombocite pentru identificarea apariției trombocitopeniei indusă de heparină. Anticoagularea orală (warfarină) se poate folosi împreună cu terapia cu heparină și se poate începe din prima zi de tratament. Terapia cu warfarină este monitorizată actualmente prin raportul internațional normalizat (RIN), o măsură apărută în scopul de a standardiza determinările timpului de protrombină (TP). Intervalul în care trebuie să varieze RIN recomandat în tratamentul TEP este de 2,0 până la 3,0. Deoarece TP poate fi prelungit înainte de a se obține un efect anticoagulant deplin, se recomandă în general suprapunerea pe 4 - 5 zile cu tratamentul cu heparină. Warfarina poate avea efect teratogen și este contraindicată în timpul sarcinii. Dacă există o indicație de anticoagulare în sarcină, atunci se poate folosi ca alternativă terapeutică de menținere pe termen lung heparina dozată astfel încât să prelungească TPT de 1,5 ori mai mult decât valoarea de bază. Anticoagularea pe termen lung trebuie continuată timp de 3 luni la pacienții la care factorul de risc a dispărut, sau pe termen nedefinit dacă condiția predispozantă persistă. Pacienții care au recurențe de trombembolism pot necesita de asemenea tratament anticoagulant prelungit. Majoritatea emboliilor se resorb, iar hipertensiunea pulmonară persistentă cronică apare la mai puțin de 2% din cazuri.

Rareori sunt necesare măsuri terapeutice suplimentare (Tabelul 18 - 5) dar ar trebui aplicate numai când există indicații certe datorită riscurilor suplimentare semnificative care apar. Medicamentele trombolizante (streptochinază, urochinază, sau activator tisular al plasminogenului) sunt capabile de a accelera liza embolilor proaspeți și s-a demonstrat că intensifică rezoluția tulburărilor de perfuzie pulmonară în primele 24 h în comparație cu heparina. Pe baza acestor date, se recomandă adeseori să fie utilizate la pacienții cu instabilitate hemodinamică marcată ca urmare unui TEP. Totuși, nu s-a demonstrat că tromboliticele ar modifica mortalitatea sau morbiditatea totală, și datorită faptului că utilizarea lor este însoțită de o incidență crescută semnificativ a sângerărilor, nu se recomandă utilizarea lor de rutină. Pe studii animale, fragmentarea emboluşilor pulmonari masivi cu instrumente de cateterizare s-au arătat promițătoare și s-ar putea demonstra a fi o modalitate utilă de tratament.

Când trombuşii îşi au originea în extremităţile inferioare şi există recurenţe de trombembolism în timp ce pacientul primeşte terapie anticoagulantă adecvată se poate lua în considerare intervenţia asupra venei cave inferioare. Aceasta poate fi folosită şi atunci când terapia anticoagulantă este contraindicată. Tehnica preferată este amplasarea transvenoasă a unui filtru venos Greenfield sau în "cuib de pasăre".

Cel mai eficient tratament al bolii trombembolice este prevenţia. Profilaxia adecvată la pacienţii cu risc crescut este sigură şi eficientă . Majoritatea pot fi trataţi cu doze mici de heparină administrată subcutan 5000 ui la 12 h. Pacienţii ce urmează să suporte intervenţii ortopedice la extremitatea inferioară, în special la şold s-ar putea dovedi neprotejaţi de acest regim, iar recomandările actuale sugerează fie utilizarea de heparină în doze ajustate de nivelul TPT, fie utilizarea de heparină cu moleculă mică. La pacienţii la care sângerarea postoperatorie reprezintă un risc inacceptabil, aşa cum sunt intervenţiile neurochirurgicale, se poate dovedi eficientă compresia pneumatică intermitentă a extremităţii inferioare.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMITIVĂ

Hipertensiunea pulmonară primitivă (HPP) este în mod caracteristic o afecţiune a femeii tinere adulte. Poate apare la orice vârstă dar este mai frecventă la 20- 30 ani. La copii, nu există o preponderenţă sexuală, dar la adulţi există un raport de 2:1 femei/bărbaţi. Dovezile existente sugerează ca HPP apare la indivizii cu predispoziţie care dezvoltă boala după expunerea la un stimul intrinsec sau extrinsec. Această ipoteză este suportată de existenţa unei forme familiale de HPP, care constituie aproximativ 5 - 10% din cazuri. HPP se asociază cu expunerea la unele medicamente (agenţi anorexici, L - triptofan, cocaină crack, citostatice), hipertensiune portală cronică, şi infecţia HIV. Totuşi, majoritatea pacienţilor expuşi la aceşti factori nu dezvoltă HPP, acest fapt constituind un argument suplimentar pentru ipoteza existenţei unei predispoziţii.

Patogeneza HPP rămâne speculativă, dar una din posibilităţi este că leziunea imunitară sau inflamatorie a endoteliului pulmonar duce la un dezechilibru în producţia locală de factori vasoconstrictori (tromboxan, endotelină) şi factori vasodilatatori (prostaciclină). Un raport anormal de mare între tromboxan şi prostaciclină, ca şi sinteza crescută de endotilină, au fost descrise la unii pacienţi cu HPP. Deoarece tromboxanul stimulează agregarea plachetară, efect opus celui al prostaciclinei, un dezechilibru de sinteză a celor două substanţe poate schimba starea patului vascular pulmonar din anticoagulantă în procoagulantă, prin aceasta contribuind la dezvoltarea trombozei pulmonare în situ, o trăsătură patologică a HPP. Eliberarea factorilor chemotactici din celulele endoteliale lezate poate promova în continuare proliferarea fibrelor musculare netede din peretele vascular.

Pacienţii cu HPP prezintă tipic dispnee progresivă şi limitare de efort marcată (60%). Episoadele sincopale care apar în cursul efortului sau după efort pot constitui un alt simptom precoce (8%). În timp, apar astenii, dureri toracice, cord pulmonar şi episoade sincopale la efort (debit ventricular stâng scăzut). Examenul fizic poate fi normal sau poate evidenţia dovezi de hipertensiune pulmonară. Radiografia toracică arată un ventricul drept mărit şi artere pulmonare primitive lărgite, cu lipsa desenului vascular în periferie. Modificările electrocardiografice sugestive de hipertrofie ventriculară dreaptă sunt invariabil prezente atunci când presiunea arterială medie pulmonară este crescută cronic peste 40 mm Hg. Explorările funcţionale pulmonare sunt frecvent normale, cu excepţia unei mici reduceri a capacităţii pulmonare totale şi a capacităţii de difuzie. Aproape constant sunt prezente hipoxemie şi hipocapnie uşoare. Diagnosticul se pune prin cateterismul inimii drepte şi prin excluderea altor cauze de hipertensiune pulmonară. Prognosticul este prost, cu doar 20% supravieţuitori la 3 ani.

Se studiază actualmente terapia medicamentoasă. Se recomandă în general anticoagulare cronică la toţi pacienţii cu HPP deoarece se consideră că tromboza în arterele pulmonare mici contribuie la degradarea funcţiei ventriculului drept. Doze mari de blocanţi de canale de calciu pot fi benefice la pacienţii care răspund activ la o provocare vasodilatatorie într-un test hemodinamic. Prostaciclina poate reduce rezistenţa vasculară pulmonară la pacienţii care nu răspund la tratamentul clasic, dar necesită administrare intravenoasă continuă. Inhalarea de oxid de azot (NO) s-a dovedit promiţătoare în studii recente. Transplantul combinat inimă - plămâni a fost folosit cu succes în ultimul deceniu la pacienţii cu boală progresivă care nu răspunde la terapia convenţională. Mai recent s-au efectuat transplanturi de unic sau de ambii plămâni cu rezultate bune şi poate constitui opţiunea de elecţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă dreaptă ireversibilă.

BIBLIOGRAFIE

Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom DR, et al: Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous trombosis. Arch Intern Med 1992; 152:1589-1595.

Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al: The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1993; 119:874-881.

Rubin LJ, et al: Primary pulmonary hypertension: ACCP Consensus Statement. Chest 1993; 104:236-250.

Stein PD: Acute pulmonary embolism. Disease-a-Month 1994; 40(9): 467-523.

Tapson VF, Fulkerson WJ, Saltzman HA: Venous thromboembolism. Clin Chest Med 1995; 16(2):229-392.

19

Bolile spaţiului pleural, ale mediastinului şi ale peretelui toracic

BOLILE PLEURALE

Spaţiul pleural este delimitat de foiţa pleurală viscerală a plămânilor şi foiţa pleurală parietală care acoperă cuşca costală, diafragmul şi mediastinul. Spaţiul dintre cele 2 foiţe este mai degrabă potenţial decât real, de vreme ce cele două foiţe sunt separate doar de o peliculă subţire de lichid.

Reculul elastic al plămânului trage pleura viscerală în interior iar reculul elastic al peretelui toracic trage pleura parietală în exterior. Presiunea netă în spaţiul pleural la capacitatea reziduală funcţională este inferioară presiunii atmosferice. In spaţiul pleural, fluidul trece din spaţiul parietal în spaţiul pleural, cu reabsorbirea sa consecutivă prin capilarele pleurei viscerale (Fig. 19 - 1). Acest sistem este extrem de bine echilibrat şi în mod normal previne acumularea de cantităţi semnificative de lichid în ciuda formării şi absorbţiei de 5 până la 10 l de lichid pleural zilnic. In plus, lichid şi pierderile de proteine sunt drenate de limfatice, care îi pot creşte capacitatea de absorbţie de câteva ori.

Lichidele se acumulează când apar modificări ale presiunilor hidrostatică şi osmotică, creşterea permeabilităţii capilare sau disfuncţiei limfatice. Inflamaţia pleurală, fie infecţioasă sau neinfecţionasă, creşte permeabilitatea şi duce la colectarea de lichid pleural cu conţinut bogat de proteine. Modificări ale presiunii venoase pulmonare, ca în insuficienţa cardiacă, cresc transudarea de lichide din capilarele parietale şi scad reabsorbţia de partea viscerală. Presiunea osmotică scăzută (hipoalbuminemie) poate duce de asemenea la transudare mai rapidă la lichid. În sfârşit, disfuncţia limfatică datorată obstrucţiei anatomice sau funcţionale facilitează de asemenea acumularea de lichid pleural.

Colecţiile lichidiene pleurale

Cauzele colecţiilor lichidiene pleurale pot fi cel mai bine clasificate funcţie de fiziopatologia cauzatoare: transudate datorate modificărilor presiunii osmotice sau hidrostatice şi exudate rezultate din permeabilitate crescută sau traumă. (Tabelul 19 - 1).

Pacienţii prezintă de obicei dispnee sau disconfort nespecific, uneori însoţite de durere toracică pleuritică - durere ascuţită, cu caracter de lovitură de cuţit, accentuată de tuse sau de respiraţie. Durerea ascuţită trebuie atent diferenţiată de durerea pericardică sau musculoscheletată. Rareori, colecţia lichidiană este asimptomatică şi este descoperită doar la un control radiologic.

Examenul fizic relevă diminuarea transmiterii vibraţiilor vocale, matitate la percuţie şi diminuarea murmurului verzicular în zona în care se proiectează colecţia lichidiană, cu suflu pleuritic şi egofonie la limita superioară. Primul semn radiologic de lichid intrapleural este o ascensionare apatentă a hemidiafragmului; când volumul de lichid ajunge la 250 ml, se poate observa o opacifiere minimă a unghiului costodiafragmatic. Cantităţi mai mari produc opacifieri dense ale câmpurilor pulmonare, cu un menisc concav. In anumite situaţii, radiografia iniţială dezorientează şi sunt necesare examene suplimentare. Aceste situaţii sunt 1) când se poate confirma prin radiografie în decubit lateral o colecţie lichidiană subpulmonară care se prezintă ca un hemidiafragm ascensionat; 2) când o opacitate difuză care apare pe o radiografie făcută în clinostatism la un pacient grav dispare pe radiografia în ortostatism; şi 3) când o colecţie localizată, în special când coexistă o afectare parenchimatoasă, poate necesita examen ecografic sau tomografie computerizată pentru diagnostic.

Toracocenteza este esenţială în diagnosticul diferenţial. Aspectul macroscopic al lichidului este rareori de ajutor, doar când apare lichid franc hemoragic sau lichidul lăptos dintr-o pleurezie chilioasă. O pleurezie asociată unei infecţii pulmonare cu anaerobi poate avea miros putrid. Criteriile care permit separarea în transudate şi exudate (Tabelul 19 - 2) nu sunt rigide, iar o colecţie lichidiană datorată unei insuficienţe cardiace congestive poate uneori să fie un exudat, în timp ce în neoplazii poate apare transudat. Concentraţiile glucozei în lichidul pleural mai mici de 10 - 20 mg/dl sunt de obicei diagnostice în poliartrită reumatoidă, dar pot apare şi în cancer sau infecţii. Amilaza din lichidul pleural este de aproximativ două ori mai mare decât normal în colecţiile lichidiene datorate unei pancreatite şi perforaţii esofagiene, în timp ce creşteri mai mici apar în neoplazii.

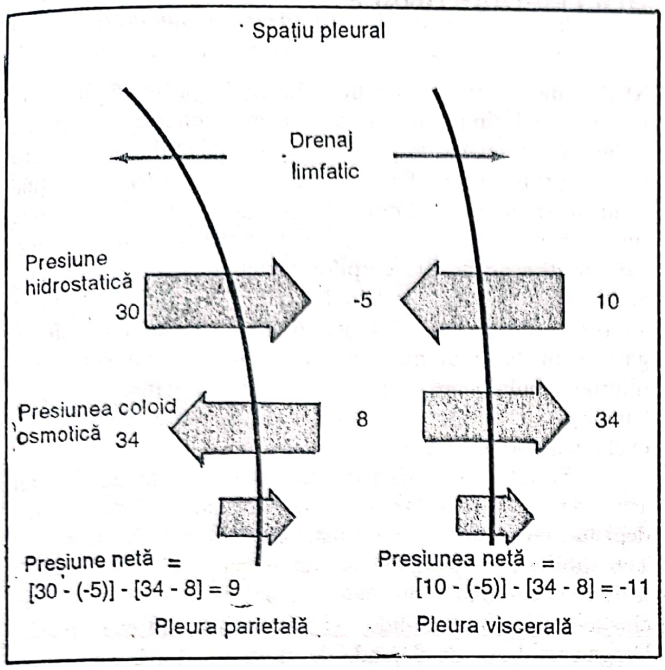


Figura 19 - 1

Factorii care afectează mișcarea lichidului și substanțelor în spațiul pleural. Aportul de sânge al pleurei parietale provine din arterele intercostale (ramuri din circulația sistemică), în timp ce pleura viscerală este predominant vascularizată de circulația pulmonară, un sistem de presiune scăzută. Dacă presiunile osmotice din vasele parietale și viscerale, care sunt în linii mari egale, ca și modificările presiunii intrapleurale, sunt luate în calcul, lichidul trece de pe suprafața parietală în spațiul pleural și este apoi reabsorbit de pleura viscerală (presiunile indicate sunt calculate în cm H_2O).

TABELUL 19-1 Colecții lichidiene pleurale

Transudate

Insuficiență cardiacă congestivă
Hipoalbuminemie - sindrom nefrotic, înfometare, ciroză
Colecții lichidiene abdominale - ascite, dializă peritoneală

Exudate

Infecții
- Empiem
- Bacteriene - gram pozitiv și negativi, *Actenomyces, Mycobacterium tuberculosis*
- Virale - Coxsachievirus, *Mycoplasma*
- Fungice - *Nocardia, Coccidioides* (rar)
- Parazitare - *Amoeba, Echinococcus*
- Parapneumonice

Neoplazie - cancer bronhogenic, mezoteliom, limfom; metastaze (sân, ovar, rinichi, pancreas, tract gastrointestinal)
Trombembolism pulmonar și infarctul pulmonar
Bolile de colagen - L.E.S., poliartrită reumatoidă
Procese intraabdominale - pancreatite, abcese subfrenice, sindromul Meigs, post chirurgie abdominală
Traumatism - hemotorax; chilotorax, ruptură de esofag
Variate - mixedem, uremie, azbestoză, limfedem (sindromul unghiilor galbene), sensibilitate la medicamente, sindrom Dressler

TABELUL 19-2 Diferențierea exsudatelor de transudate

	Exsudat	Transudat
Proteine	> 3 g/dl	< 3 g/dl
Raport proteine pleurale/serice	> 0,5	< 0,5
L.D.H.	> 200 ui/l	< 200 ui/l
Raport LDH pleural/seric	> 0,6	< 0,6

LDH = lactat dehidrogenaza

Prezența unui titru înalt de factor reumatoid sau de celule lupice în lichid reprezintă o dovadă puternică că pleurezia se datorează unei poliartritei reumatoide sau respectiv unui LES. Măsurarea pH lichidului pleural nu se adaugă de obicei unor măsurători de rutină în diagnosticul și managementul pleureziilor parapneumonice.

Sunt necesare surprinzător de puține hematii pentru a imprima o culoare roșie lichidului; se poate diagnostica cel mai bine un hemotorax prin măsurarea hematocritului din lichidul pleural. Lichidul sanghinolent trebuie să ridice suspiciunea de neoplazie, traumatism sau trombembolism pulmonar, dar poate apărea și în alte boli. Numărul de neurofile polimorfonucleare are valoare minimă sau deloc în diagnostic, dar când numărul de celule este $\geq 1 \times 10^4$ celule/μl, există probabil un empiem. Un număr crescut de eozinofile se datorează de obicei prezenței de aer sau sânge în spațiul pleural. Examenele citologice pentru celule neoplazice sunt pozitive la aproape 60% din pacienți la prima toracocenteză, crescând la aproape 80% dacă se obțin 3 probe separate. Colorația Gram și culturile de rutină ar trebui făcute întotdeauna iar colorații speciale și culturi speciale trebuie adăugate când se suspicionează o infecție tuberculoasă sau fungică.

Biopsia cu ac transcutanată a pleurei la patul bolnavului cu posibilitățile de investigare ulterioare histologică și bacteriologică este pozitivă în mai mult de 50% din pleureziile tuberculoase, în timp ce culturile de lichid sunt pozitive în doar 25% din cazuri. Deși este mai puțin frecvent pozitivă (40%) decât examenul citologic, biopsia poate uneori să facă diagnosticul pleureziilor neoplazice când citologia este negativă.

Tratamentul depinde de etiologie și de gradul de afectare funcțională. Singura cale de abord cu succes este tratamentul specific care să controleze cauza pleureziei. Deși evacuarea lichidului duce la ameliorarea simptomatologiei, volumele pulmonare și schimburile gazoase se ameliorează foarte puțin. Pleureziile parapneumonice se rezolvă cu tratament antibiotic (90%), dar empiemele, adică lichid cu frotiu sau cultură pozitivă, trebuie drenate prin aspirații repetate sau prin tub de dren; altfel lichidul poate drena spontan prin peretele toracic (*empyema necessitans*) sau poate duce la necroză pulmonară subpleurală rezultând o fistulă pleuro bronșică și diseminarea bronhogenă a infecției. Terapia paliativă trebuie luată în considerare în cazul unei pleurezii neoplazice numai dacă pacientul este simptomatic și ar beneficia în urma toracocentezei. Trebuie evitate toraconcentezele repetate, datorită pierderilor mari de proteine. Pleurodeza, un procedeu în care se injectează un agent iritant în spațiul pleural ducând la obliterarea acestuia,

TABELUL 19-3 Cauzele pneumotoraxului

Spontan
Idiopatice
Emfizem
Pneumopatii interstițiale
Granulomul eozinofil / histocitoza x
Fibroza chistică
Astm bronșic
Neoplazii
Traumatic
Traumatisme toracice penetrante sau nepenetrante
Biopsie pulmonară transbronșică sau transtoracică
Toracocenteze
Ventilație mecanică
Perforație esofagiană

este utilă în 90% din pleureziile neoplazice.

Pneumotorax

Cele mai frecvente cauze de aer în spațiul pleural se găsesc în Tabelul 19-3. Pneumotoraxul spontan idiopatic tipic produce dispnee, durere toracică și câteva modificări observate la examenul fizic. Pe radiografia toracică, vederea bidimensională subestimează grosier volumul real al pneumotoraxului. In absența intervenției chirurgicale, 50% din pacienți fac o recurență, de obicei până în 2 ani. In cazul anumitor circumstanțe, mai ales la pacienții pe ventilație mecanică, fisura în pleură formează o valvă unidirecțională care permite aerului să intre dar nu să iasă, producând o creștere a presiunii pozitive în torace (pneumotorax sub tensiune sau cu supapă).

Tratamentul depinde de cantitatea de aer și de starea generală a pacientului. Pneumotoraxul spontan la un pacient sănătos, asimptomatic poate să nu necesite tratament, în timp ce este necesar tratamentul pentru un pneumotorax de același volum la un pacient cu insuficiență cardiopulmonară. Tratamentul este aproape întotdeauna necesar pentru pneumotoraxuri mai mari decât 50% sau pentru un pneumotorax de orice dimensiune la pacienții pe ventilație mecanică sau la cei cu pneumopatii interstițiale. Drenajul prin tub de dren are succes în cele mai multe cazuri. Toracotomia cu pleurectomie parțială și căutarea băsicuțelor apicale sau abraziuni ale suprafeței pleurale este necesară în cazul episoadelor recurente.

Tumorile spațiului pleural

Mezotelioamele pot fi tumori benigne localizate, vindecabile prin rezecție chirurgicală sau neoplazii agresive, de netratat care se extind în spațiul pleural și dincolo de el. Mezotelioamele maligne sunt aproape întotdeauna asociate expunerii la azbest . Mai frecvent, neoplasmele din spațiul pleural se datorează unei extensii de vecinătate (carcinom bronhogenic) sau metastazării (carcinom al sânului, de ovar, rinichi și limfom). Produc pleurezii cu lichid hemoragic, deși apar și pleurezii chiloase prin obstrucție limfatică.

BOLI MEDIASTINALE

Mediastinul (literar "septul mijlociu") poate fi în mod convențional împărțit în trei compartimente, bazat pe radiografia toracică de profil. Compartimentul anterior, care este cuprins între stern și opacitatea cardiacă, conține timusul, arcul aortic și ramurile sale, țesut limfatic și glande tiroide sau paratiroide aberante. Compartimentul posterior, care se găsește în fața corpilor vertebrali conține esofagul, aorta descendentă, sistemul azigos, lanțul ganglionar simpatic, ductul toracic și ganglioni limfatici. Intre ele se găsește mediastinul mijlociu care conține sacul pericardic, hilurile pulmonare și ganglionii limfatici asociați. Cunoașterea acestor structuri normale este esențială în evaluarea maselor mediastinale.

Simptomele bolilor mediastinale sunt variate (Tabelul 19 - 4), deși majoritatea pacienților sunt asimptomatici, depistați cu o masă mediastinală la o radiografie de rutină. Tomografia computerizată este de neprețuit deoarece distinge leziunile vasculare de cele nevasculare și formațiunile chistice de cele solide și identifică invazia locală. Diagnosticul pozitiv depinde de multe ori de obținerea unei mostre de țesut. Probele citologice obținute prin biopsie cu ac fin nu sunt adecvate când este cazul unui limfom, la care este necesar examen histologic. Ar trebui căutați atât în ser cât și în țesut markerii pentru celulele tumorale sușă.

Mediastinita

Mediastinita acută, pe timpuri un sindrom rar dar dramatic, este astăzi mai frecvent o "boală a progresului medical". Este, într-o mare măsură, o complicație a procedurilor endoscopice ale esofagului și căilor aeriene. Apar febră, prostrație și durere toracică substernală cu tahipnee și tahicardie. Semnul lui Hamman semnificând pneumomediastin, poate fi ascultat ca un scârțâit odată cu sistola cardiacă. Pot apare și alte semne de compresie mediastinală (vezi Tabelul 19 - 4). Tratamentul constă în antibiotice, drenaj și închiderea structurilor perforate. O formă mai puțin dramatică dar din ce în ce mai frecventă de mediastinită apare după chirurgia cardiacă, fie precoce în cursul postoperator fie până în 6 luni. Simptomele și semnele clasice sunt neobișnuite în această formă de boală. Rareori,

TABELUL 19-4 Semnele și simptomele bolilor mediastinale

Asimptomatic
Compresia sau invazia structurilor învecinate
Sindrom de venă cavă superioară
Tuse
Pneumonie retrostenotică
Răguşeală (disfonie)
Sindrom Claude Bernard Horner
Simptome sistemice
Febră
Pierdere în greutate
Sindroame paraneoplazice (hipercalcemie, sindrom Cushing, etc)

datorită continuităţii mediastinului cu planurile fasciilor gâtului, infecţiile orofaringiene se pot propaga în mediastin. Este o complicaţie devastatoare care are o mare mortalitate şi morbiditate. Mediastinita cronică este de obicei un proces granulomatos, cel mai frecvent produsă de histoplasmoză şi mai puţin frecvent de alte infecţii fungice, tuberculoză şi sifilis. Cauzele neinfecţioase includ sarcoidoza şi, în trecut, utilizarea de metisergidă. Ar trebui luată în considerare o cauză idiopatică numai atunci când bolile specifice ies din discuţie. Alt tratament decât cel direcţionat asupra afecţiunii de bază, cum este chirurgia, este de obicei lipsit de succes.

Masele mediastinale

Masele mediastinale sunt mai ales tumori, dar cuprind de asemenea leziuni glandulare, anomalii vasculare şi boli ale esofagului. Sunt în mod convenţional împărţite funcţie de localizarea anatomică. (Fig. 19 -2).

BOLILE PERETELUI TORACIC

Ventilaţia adecvată depinde de mişcarea peretelui toracic care răspunde stimulului neural. Afectarea acesteia poate duce la creşterea travaliului respirator, micşorarea volumelor respiratorii, scăderea capacităţii de efort şi evoluţie treptată către insuficienţă respiratorie. Capacitatea pulmonară totală şi capacitatea vitală sunt scăzute, dar volumul rezidual în bolile peretelui toracic, spre deosebire de bolile restrictive pulmonare, este de obicei normal sau chiar crescut. Principalul mecanism al modificării schimburilor gazoase este hipoventilaţia, şi de aceea hipercapnia apare la nivele mult mai mari de PO_2 arterial decât în bolile parenchimatoase pulmonare. În plus, dezechilibrul progresiv ventilaţie - perfuzie, rezultat din atelectazie bazilară, produce creşterea gradată a gradientului alveolo - arterial. Dacă persistă, hipoxemia prelungită poate conduce la cor pulmonar.

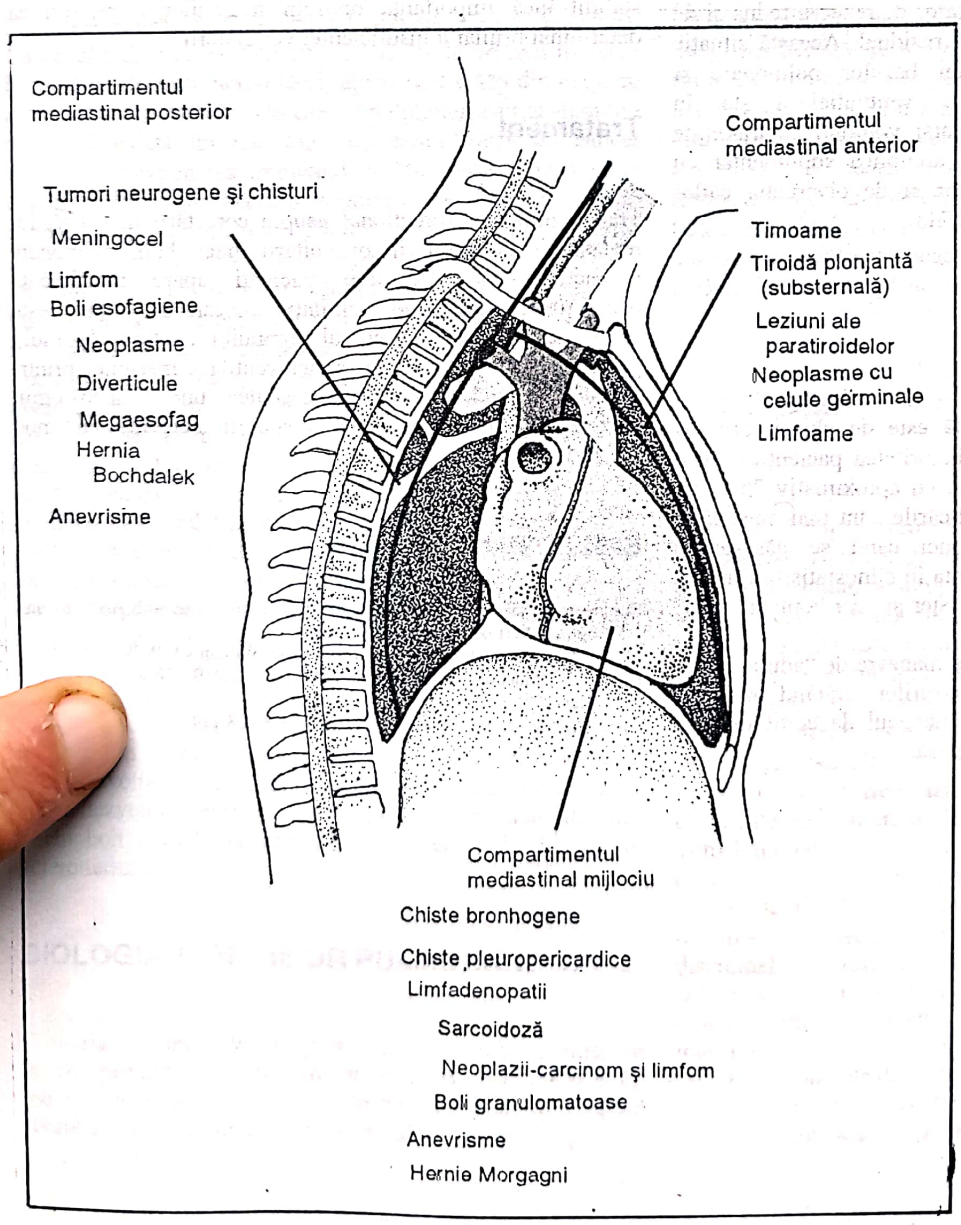


Figura 19-2
Masele mediastinale funcţie de localizarea lor anatomică.

Boli specifice

Cifoscolioza

Cifoscolioza este de obicei idiopatică sau se poate asocia cu sindromul Marfan sau cu poliomielita. Severitatea scoliozei este cuantificată prin măsurarea unghiului dintre extremitățile superioară și inferioară ale curbei spinale. Scolioza ușoară (unghi > 35 grade) este frecventă (incidență 1 la 1000), disfuncția respiratorie devine manifestă numai când unghiul depășește 70 grade (incidența 1 la 10000) iar insuficiența cardiopulmonară precoce apare când unghiul este > 120 grade. Corecția chirurgicală a deformității la adulți nu influențează incidența complicațiilor respiratorii.

Obezitatea

Pacienții obezi au un volum expirator de rezervă redus și de aceea respiră aproape de volumul rezidual. Această situație conduce la scăderea ventilației bazelor pulmonare și hipoxemie. Această scădere a ventilației crește în clinostatism, care reduce suplimentar volumul expirator de rezervă. Aceste anomalii se pot complica suplimentar cu afecțiuni ale controlului ventilator și de obstrucția căilor aeriene superioare (Vezi Capitolul 21).

Paralizia diafragmatică

Paralizia diafragmatică unilaterală este de obicei, prin ea însăși, asimptomatică. De fapt, majoritatea pacienților au o funcție pulmonară relativ păstrată, cu aproximativ 75% din capacitatea vitală normală. Modificările sunt mai mari când pacientul este culcat decât atunci când se găsește în ortostatism, putând apare hipoxemia în clinostatism. Cauzele includ invazie tumorală, herpes zoster și "cardioplegia rece" din chirurgia cardiacă.

Fluoroscopia în cursul unei manevre de "adulmecare" este diagnostică în majoritatea cazurilor, arătând mișcarea paradoxală a părții afectate. Diagnosticul de certitudine se face prin studii de conducere nervoasă.

În contrast, paralizia bilaterală este rareori inaparentă; pacienții sunt profund dispneici și frecvent nu pot dormi la orizontală. Mișcarea paradoxală spre interior a peretelui abdominal în inspir este semnul clasic clinic, iar diagnosticul poate fi confirmat prin studii de conducere nervoasă. In multe cazuri, este o manifestare a unei miopatii sau neuropatii generalizate, sau poate fi idiopatică.

Oboseala mușchilor respiratori

Disfuncția mușchilor respiratori poate apare ca rezultat al unor solicitări excesive (creșterea travaliului respirator sau a necesităților ventilatorii) sau scăderii aportului energetic (malnutriție, boli metabolice, scăderea aportului de oxigen). Din nefericire, nici una din tehnicile folosite la investigarea oboselii musculare în condiții experimentale nu este satisfăcătoare pentru diagnosticul clinic al oboselii. In plus, deși multe boli afectează funcția mușchilor respiratori, nu s-a stabilit încă importanța oboselii mușchilor respiratori ca determinat primar a insuficienței ventilatorii.

Tratament

Tratamentul este direcționat asupra corectării modificărilor reversibile și limitării dezvoltării unei boli pulmonare parenchimatoase. La unii pacienți apare insuficiența respiratorie, necesitând ventilație mecanică. Inițial, este valoroasă mai ales în cursul somnului nocturn; la mulți pacienți, poate fi posibil să se facă ventilație mecanică printr-o mască nazală, evitând necesitatea unei traheostomii. Uneori, ventilația mecanică poate fi necesară în mod continuu.

BIBLIOGRAFIE

Heitzman ER: The Mediastinum, Radiologic Correlations with Anatomy and Pathology. St. Louis, CV Mosby, 1977.

Lighe RW: Pleural Diseases. 3rd ed Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

Roussos C, Macklem PT: The Thorax (Parts A and B). New York, Marcel Dekker, 1985.

Sahn SA: The pleura. Am Rev Respir Dis 1988;138:184

20

Tumorile pulmonare

Cancerul pulmonar cauzează mai mult de 120.000 de decese anual în Statele Unite şi constituie cea mai frecventă cauză de deces prin cancer atât la bărbaţi cât şi la femei. Carcinomul pulmonar este mai frecvent în decadele 4 şi 5 de viaţă şi apare rareori înainte de 35 ani.

Fumatul de ţigări este factorul cauzal cel mai important, estimat a fi responsabil de până la 90% din cazuri. Cancerul pulmonar este de 10 până la 30 de ori mai frecvent la fumători decât la nefumători; aproximativ 4% din cei care au fumat 40 de ani dezvoltă cancer pulmonar. Multe studii au arătat că există un risc mic dar semnificativ de cancer pulmonar în expunerea ambientală la fum (fumatul pasiv). De exemplu, un studiu recent a expunerii ambientale la fum în copilărie a arătat dublarea riscului de cancer pulmonar în anii următori atunci când expunerea este mai mare sau egală cu 25 fumător - ani (numărul de membri familiali fumători înmulţit cu anii de expunere). S-a estimat că 2% anual din noile cazuri de cancer pulmonar se datorează fumatului pasiv. Toate tipurile celulare, cu excepţia carcinomului bronşiolo-alveolar, sunt asociate cu fumatul. Dintre alţi agenţi cauzali, azbestul este cel mai important, în special atunci când este combinat cu fumatul. Riscul de cancer pulmonar la marii fumători cu expuneri mari la azbest este mai mare de 50 de ori decât la populaţia nefumătoare fără expunere la azbest; până la 14% din fumătorii cu azbestoză fac cancer pulmonar. Deşi s-a estimat că azbestoza este responsabilă de 5% din cancerele pulmonare, trebuie să notăm faptul că expunerea neocupaţională nu pune probleme de sănătate publică.

Alte riscuri industriale sunt uraniu, arsenic, crom, clorometil, metileteri, hidrocarburi aromatice policiclice, nichel şi posibil beriliu. Radonul un produs de degradare al uraniului în natură, se asociază cu un risc dependent de doză de a dezvolta carcinom bronhogenic. Cancerul pulmonar se poate dezvolta rareori pe cicatrici pre-existente datorate unor vechi boli granulomatoase, fibrozei interstiţiale difuze sau sclerodermiei.

BIOLOGIA TUMORILOR PULMONARE

Biologia carcinomului a primit recent multă atenţie, în special privind rolul oncogenelor (*jun, ras, myc, c-erb* B-2), genele supresive ale tumorilor (p 53) şi factori de creştere (bombesină, peptidul eliberator de gastrină) şi alte mecanisme de dezvoltare tumorală. Amplificarea sau mutaţiile oncogenelor poate juca un rol în creşterea celulară necontrolată. Studii recente sugerează că exprimarea crescută a genelor *myc* în cancerul cu celule mici şi a genelor *ras* şi *C-erb* B-2 în cancerul fără celule mici este asociată cu răspunsul prost la tratament şi cu supravieţuire redusă. Totuşi, este necesară confirmarea în continuare a acestor studii înainte ca aceşti markeri să fie utilizaţi în mod curent în diagnostic şi estimarea prognostică. Alţi factori genetici pot cuprinde exprimarea variabilă a anumitor enzime ale citocromului P-450. Această activitate enzimatică poate fi indusă de fumatul de ţigară şi poate produce metaboliţi cancerigeni ai hidrocarburilor aromatice policiclice prezente în fumul de ţigară. Activitatea controlată genetic a acestor enzime sau a altora asemănătoare poate fi un factor ce contribuie la creşterea riscului de cancer pulmonar.

PATOLOGIE

Tumorile benigne, reprezentând 5% din totalul tumorilor pulmonare, sunt diagnosticate de obicei pe radiografii toracice de rutină, iar simptomele, dacă sunt prezente, sunt de obicei legate de obstrucţia bronşică. Cea mai frecventă tumoră centrală este adenomul bronşic, care de obicei este benign dar are potenţial de malignizare şi rareori produce simptomatologie de sindrom carcinoid. Cea mai frecventă tumoră periferică este hamartomul pulmonar, care are un mod caracteristic, în "floricele de porumb", de calcificare.

Tumorile neoplazice primitive pulmonare au fost clasificate în 4 tipuri celulare, aşa cum arată Tabelul 20-1. Totuşi, din punct de vedere clinic, se poate vorbi de cancer cu celule mici şi de cancer fără celule mici, datorită comportării lor atât de diferită. Cancerul cu celule mici are cea mai mare tendinţă de a metastaza precoce şi este aproape întotdeauna diseminat în momentul depistării. Tumorile cu alt tip de celule se extind într-o măsură mai mare sau mai mică în torace înainte de a metastaza. În plus, tumorile fără celule mici pot conţine elemente din toate tipurile celulare, făcând distincţia dintre ele de foarte mică utilitate clinică.

Extensia metastatică a cancerelor în plămân este frecventă, interesând parenchimul, mucoasa endobronşică,

TABELUL 20-1 Caracterele neoplasmelor pulmonare

Tip celular	Caractere patologice	Aspect radiologic
Cancer cu celule scuamoase	Producție de cheratină, punți intercelulare	Leziune centrală cu interesare hilară, frecvent escavată
Adenocarcinom	Aspect glandular, producție de mucus	Leziune periferică, se poate escava
Carcinom bronhiolo-alveolar	Distincție imprecisă de adenocarcinom	Leziune periferică, infiltrat de tip pneumonic, uneori multifocală
Cancer cu celule mari	Probabil reprezintă un adenocarcinom slab diferențiat	De obicei leziune periferică, mai mare decât adenocarcinomul cu tendință la escavare
Cancer cu celule mici	Sunt implicate celule cu talia dublă față de limfocite	Leziune centrală, frecvent masă hilară, interesare mediastinală precoce, nu se escavează

peretele toracic, spațiul pleural, sau mediastinul. Extensia directă este modul cel mai frecvent de răspândire, apărând în tumorile de sân, ficat și pancreatice. Extensia hematogenă este frecventă în tumorile renale, de tiroidă și testiculare și sarcoamele osoase și se descrie ca noduli discreți asimptomatici pe radiografia toracică. Extensia limfatică apare ca un infiltrat sau aspect reticulonodular difuz pe radiografia toracică, producând dispnee severă, de obicei disproporțională față de modificările radiologice. Acest mod de extensie este tipic pentru adenocarcinoamele mamare, gastrice, pancreatice, ovariene, prostatice și pulmonare.

TABELUL 20-2 Sindroame paraneoplazice frecvent întâlnite în asociere cu carcinomul bronhogenic

Sindrom	Tipul celular implicat de obicei	Mecanism
Osteoartropatia hipertrofică pulmonară	Toate tipurile celulare cu excepția celulelor mici	Necunoscut
Ginecomastie	Celule mari	Producție cronică de gonadotropine
Sindromul secreției inadecvate de ADH	De obicei celule mici (poate fi asociat cu orice tip de celulă)	Eliberare inadecvată de ADH
Hipercalcemie	De obicei celule scuamoase	Afectare directă osoasă, prostaglandine factor activator al osteoclastelor, acțiune PTH-like
Sindrom Cushing	De obicei celule mici	Producție ectopică de ACTH
Sindromul miastenic Eaton-Lambert	De obicei celule mici	Necunoscut
Alte afecțiuni neuromiopatice (vezi Cap 122)	Frecvent celule mici dar apare asociat cu majoritatea tipurilor celulare	Necunoscut
Tromboflebite	Toate tipurile celulare	Necunoscut

PREZENTARE CLINICĂ

Aspectul clinic este dat de localizarea tumorii în torace, extensiei metastatice sau de manifestările paraneoplazice extrapulmonare. Majoritatea pacienților prezintă pierdere ponderală și simptome legate de afectarea locală, cum ar fi tusea (75%) care și-a modificat caracterul, hemoptizia (50%) care este rareori cataclismică, dispnee (60%), și durere toracică (40%). O creștere marcată a producției de spută (bronhoree) apare uneori legat de carcinomul bronhiolo-alveolar. Sindromul Pancoast-Tobias se referă la tumori apicale care afectează plexul brahial și conduce frecvent la sindromul Claude-Bernard-Horner, prin invazia ganglionului cervical inferior (ganglionul stelat). Compresia și obstrucția venei cave superioare, de obicei de cancerul cu celule mici, provoacă edem facial și al extremității superioare, dispnee, stridor și simptomatologie legată de presiunea intracraniană crescută. Obstrucția parțială a unei bronșii poate conduce la wheezing unilateral, persistent, în timp ce obstrucția completă conduce la pneumonie retrosunotică. Interesarea nervului laringete recurent, tipică pentru masele tumorale hilare stângi, produce disfonie. Interesarea nervului frenic de către o masă tumorală mediastinală produce paralizie diafragmatică. Cancerul bronhogenic este descoperit de obicei abia după ce metastazează în alte organe. Creierul, ficatul, oasele și ganglionii limfatici sunt locurile cele mai frecvente, iar evaluarea acestor tumori identificate în aceste localizări, la un fumător, trebuie să includă căutarea unui neoplasm pulmonar primitiv. La 10 până la 50% din pacienți, cancerul bronhogenic produce unul sau mai multe sindroame paraneoplazice. Acestea se pot manifesta ca anomalii neuromusculare, scheletice, endocrine, hematologice, cutanate sau cardiovasculare (Tabelul 20 -2).

DIAGNOSTIC ŞI EVALUARE

Istoricul complet și examenul fizic sunt cruciale în evaluarea pacientului, iar posibilitatea de a examina o radiografie toracică mai veche are o valoare deosebită, mai ales când este prezent un nodul solitar pulmonar. Examenele de laborator de rutină sunt rareori utile în diagnosticul cancerului pulmonar, dar se pot dovedi de neprețuit în evaluarea extensiei

extratoracice a tumorii, în special examenele funcției hepatice și calciul seric și fosfataza alcalină, care pot indica o metastază osoasă.

Deciziile terapeutice se bazează pe un diagnostic corect histopatologic. Examenul citologic al sputei expectorate este abordul cel mai ușor și mai puțin invaziv. Rezultatele fals-pozitive sunt rare, dar cele fals negative sunt frecvente (40-50%), în special în cazul leziunilor periferice. Atunci când examenul citologic al sputei este negativ, următoarea investigație trebuie să fie bronhoscopia, la pacienții cu leziuni centrale, infiltrate pulmonare, disfonie sau hemoptizie. Se obțin rezultate pozitive în 90% din tumorile centrale vizibile endobronșic și 50% în leziunile periferice. Nodulii pulmonari mici periferici pot fi abordați prin biopsie cu ac fin sub control tomografic computerizat, care asigură în primul rând material pentru examenul citologic. Acuratețea diagnostică este mai mare de 80% pentru leziunile maligne dar este mai puțin sigură în leziunile benigne. De aceea, la un fumător care are un nodul pulmonar nou diagnosticat, care nu are caractere radiologice benigne și fără dovezi de metastaze și care este un candidat bun pentru intervenția chirurgicală, este rezonabil să recomandăm toracotomie diagnostică și terapeutică (vezi Fig. 20-2).

Odată tumora diagnosticată, singura șansă de vindecare este chirurgia . Majoritatea pacienților cu cancer pulmonar au o afecțiune pulmonară concomitentă, ca rezultat al fumatului. De aceea, trebuie determinat dacă pacientul este candidat la operație, adică este capabil să suporte o pierdere de parenchim pulmonar. Operabilitatea trebuie investigată prima. Pacienții cu hipercapnie nu sunt în general candidați la operație. Hipoxemia, dimpotrivă, se poate ameliora dacă tumora produce obstrucție sau compresie. În absența hipercapniei, se folosește spirometria simplă pentru evaluarea fiziologică (Fig. 20 -1A). La unii pacienți cu indici pulmonari la limită, testul de efort poate aduce informații suplimentare privind rezecabilitatea.

Dacă se consideră că pacientul este un candidat la operație, următorul pas este determinarea rezecabilității anatomice (Fig. 20-1B). Leziunile endobronșice la mai puțin de 2 cm de carină, evaluate bronhoscopic, sunt inoperabile. Extensia intratoracică în plămâni și în ganglionii limfatici hilari și mediastinali poate fi frecvent determinată pe radiografia pulmonară simplă, dar examenul tomografic computerizat face parte integrală din evaluarea preoperatorie la pacienții cu tumori potențial rezecabile. Sensibilitatea și specificitatea detectării metastazelor ganglionare limfatice pe tomografia computerizată depinde de criteriul dimensiunii nodulului limfatic. În general, un diametru al ganglionilor mai mare de 1,5 cm prezice metastaza cu o sensibilitate și specificitate ce se apropie de 80%. Totuși, când se demonstrează adenopatie mediastinală prin tomografie computerizată, nerezacabilitatea trebuie dovedită prin biopsie.

Odată exclusă extensia intratoracică, absența informațiilor referitoare la extensia metastatică din istoric, examen fizic și examenele de laborator de rutină este de obicei suficientă pentru a exclude acest lucru. Tehnicile imagistice multiple utilizate în absența unor semne și simptome sugestive de afectare specifică a unui organ sunt ineficiente din punct de vedere al costului și frecvent dezorientează.

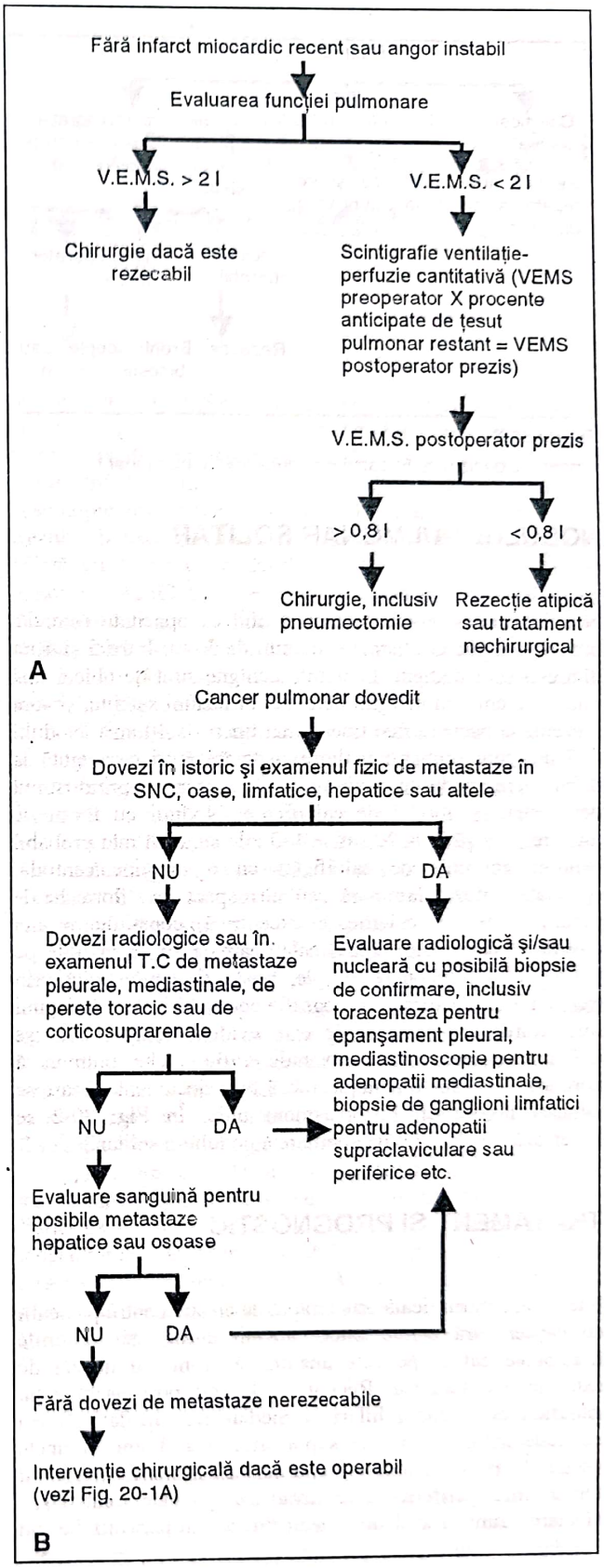


Figura 20-1

Algoritmul decizional privind operabilitatea (A) și rezecabilitatea (B) cancerului pulmonar dovedit. T.C. = tomografie computerizată; V.E.M.S. - volumul expirator maxim pe secundă.

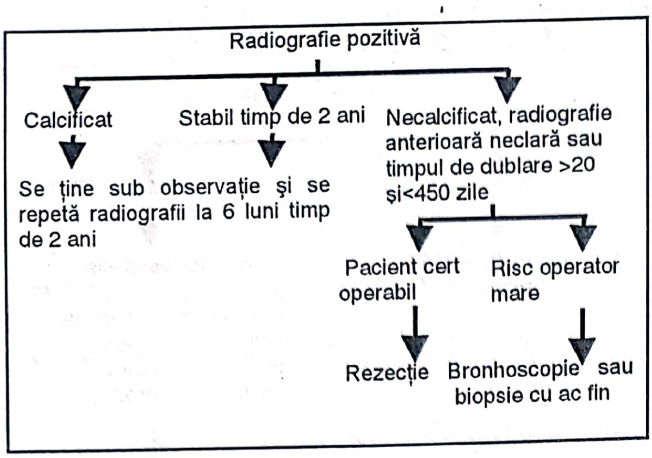


Figura 20-2
Algoritmul decizional în cazul nodulului solitar pulmonar

NODULUL PULMONAR SOLITAR

Nodulul solitar pulmonar este definit ca opacitate rotundă, bine delimitată, cu diametru maxim de 3 cm. Intre 5 şi 40% dintre ei sunt maligni. Leziunile benigne sunt de obicei mai mici (< 2 cm), au margini nete, nu au leziuni satelite, şi sunt prezente la pacienţi mai tineri (mai tineri de 40 ani). Nodulii > 3 cm sunt probabil maligni. Alte trăsături care ajută la diferenţierea nodulilor benigni de cei maligni cuprind ritmul de creştere şi modul de calcificare. Nodulii cu timpi de dublare < 10 până la 20 sau > 450 zile sunt cel mai probabil benigni. Prezenţa de calcificări cu o imagine centrală, spiculată, difuză, laminară sau cu aspect de "floricele de porumb", dar nu calcificare excentrică, constituie o altă dovadă a benignităţii. Când calcificarea nu este vizibilă pe radiografiile pulmonare simple, poate fi demonstrată prin examen T.C., în special tomografie computerizată cu secţiuni fine. Rareori, tabloul clinic este evident benign, cum se întâmplă la cei care au o radiografie veche pulmonară normală, care face o histoplasmoză bine documentată care se vindecă lăsând un histoplasmom unic. În Fig. 20-2 se sugerează un algoritm de abordare a nodulului solitar.

TRATAMENT ŞI PROGNOSTIC

Intervenţia chirurgicală este terapia de elecţie pentru pacienţii cu cancer fără celule mici care întrunesc atât criteriile fiziologice cât şi pe cele anatomice şi nu au dovezi de extensie extratoracică. Recent, a devenit posibilă rezecţia ganglionilor limfatici hilari şi mediastinali ipsilaterali, cu rezultate încurajatoare de supravieţuire la 5 ani în unele centre. În plus, invazia extrapulmonară limitată, în special tumori mici periferice care invadează peretele toracic sau afectarea minimă a pleurei mediastinale sau pericardului, nu mai contraindică abordul chirurgical agresiv. Implicarea ganglionilor limfatici contralaterali, extensia ganglionară extracapsulară şi afectarea masivă ipsilaterală rămân contraindicaţii pentru intervenţia chirurgicală. Există un interes reînnoit în tratamentul chirurgical al cancerului cu celule mici limitat, dar nu s-a stabilit eficacitatea acestuia. Deşi nu există nici o dovadă că radio sau chimioterapia postoperatorie îmbunătăţesc supravieţuirea la pacienţii operaţi de cancer fără celule mici, utilizarea markerilor tumorali pot eventual ajuta în identificarea subgrupurilor specifice de pacienţi la care o astfel de terapie ar fi benefică.

Pentru pacienţii cu cancer cu celule mici sau cancer fără celule mici inoperabil, radioterapia şi chimioterapia sunt unicele alternative. Chimioterapia în diferite combinaţii a îmbunătăţit supravieţuirea medie a pacienţilor cu cancer cu celule mici limitat la torace de la 3 luni la cei netrataţi la 16-17 luni la cei care au primit chimioterapie. Pentru cancerul fără celule mici chimioterapia nu a modificat semnificativ prognosticul, şi datorită toxicităţii semnificative implicată, nu ar trebui utilizată cu excepţia unor condiţii controlate experimentale.

Radioterapia este frecvent utilizată în cancerul cu celule mici, atât în tratamentul tumorii primitive pulmonare cât şi ca profilaxie a metastazelor cerebrale. În general, pacienţii cu cancer cu celule mici într-un stadiu limitat ar trebui trataţi cu o combinaţie de chimioterapie şi radioterapie toracică. Pentru pacienţii cu cancer cu celule mici într-un stadiu extensiv, radioterapia ar trebui rezervată pentru paliaţie în localizări speciale. Iradierea craniană profilactică scade riscul de apariţie al metastazelor cerebrale dar nu îmbunătăţeşte supravieţuirea. Radioterapia nu este în general benefică în cancerul fără celule mici cu excepţia cazurilor cu tumori periferice mici localizate care nu pot sau nu vor să se opereze. De aceea este limitată în tratamentul paleativ al durerii, hemoptiziei recurente, pleureziilor, sau obstrucţiei căilor aeriene sau a venei cave superioare. În cazul obstrucţiei căilor aeriene, radiaţia poate fi aplicată prin fascicul extern sau prin cateter endobronşic (branhiterapie). Terapia cu laser endobronşic şi protezele endobronşice (stents) constituie măsuri suplimentare folosite în tratamentul obstrucţiei aeriene.

Procentul de supravieţuire la 5 ani pentru toţi pacienţii cu cancer bronhopulmonar este 8-12% şi s-a îmbunătăţit doar puţin în ultimii câţiva ani, în ciuda introducerii a multiple medicamente citostatice noi. Încercările pe scară mare de screening al pacienţilor cu risc crescut prin citologia sputei şi radiografii pulmonare nu au îmbunătăţit supravieţuirea.

BIBLIOGRAFIE

Filderman AE, Shaw C, Matthaz RA: Lung cancer. Invest Radiol 1986; 21;80-90, 173-185.
Ianuzi MC, Scoggin CH: Small cell lung cancer. Am Rev Respir Dis 1986; 134:593-608.
Matthay RA (ed.): Lung cancer. Clin Chest Med 1993;14(1):1-203.

21

Controlul respiraţiei în stări patologice

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

Somnul normal, continuu, prezintă un caracter ciclic alternând între somnul cu mişcări rapide oculare (rapid eye movement REM) şi somnul fără mişcări rapide oculare (non - rapid eye movement non - REM). Somnul REM este denumit şi somnul cu vise , şi în acest stadiu apare un declin în activitatea musculaturii bărbiei, apariţia mişcărilor oculare rapide, respiraţie neregulată şi atonie generalizată a muşchilor scheletici, cu excepţia diafragmului. Odată cu instalarea somnului normal, scade ventilaţia, creşte conţinutul de dioxid de carbon al sângelui arterial, iar faringele se îngustează datorită relaxării musculare. Acest colaps parţial faringian adaugă o sarcină "de rezistenţă" suplimentară sistemului respirator, iar compensarea incompletă a acestei rezistenţe suplimentare contribuie la scăderea ventilaţiei care apare în somnul normal.

Apneea este definită ca fiind oprirea completă a fluxului aerian pentru 10 sau mai multe secunde. Hipopneea apare atunci când fluxul aerian scade semnificativ, dar nu se opreşte complet. Apnei şi hipopnei pot apare în orice stadiu al somnului, dar sunt mai frecvente în cursul somnului REM. Multe persoane au apnei şi hipopnei în cursul somnului, iar aceste simptome se intensifică odată cu înaintarea în vârstă, în special la bărbaţi. Când aceste evenimente normale apar prea frecvent şi prelungit, conduc la consecinţe nefavorabile care stabilesc sindromul de apnee în somn manifestat prin somn agitat şi întrerupt cronic şi somnolenţă diurnă excesivă. Apneea obstructivă în somn (obstructive sleep apneea OSA) este cea mai frecventă tulburare a somnului şi trebuie deosebită de apneea în somn de origine centrală, mai puţin frecventă (central sleep apneea CSA) .

Apneea în somn de origine centrală se datorează fluctuării comenzii centrale a muşchilor respiratori. Insuficienţa cardiacă congestivă este cauza cea mai frecventă, urmată de afecţiuni neurologice care implică trunchiul cerebral şi centrii de control respirator. Dacă apare desaturarea oxihemoglobinei la aceşti pacienţi, pot beneficia de un supliment de oxigen sau de asistarea mecanică a respiraţiei în cursul somnului (Fig. 21-1A).

Apneea obstructivă în somn este frecventă; s-a estimat că 4% din bărbaţii de vârstă mijlocie suferă de ea. Femeile sunt afectate mult mai rar. Obezitatea constituie un factor major de risc, dar nu toţi pacienţii sunt supraponderali. Mecanismul prin care obezitatea predispune la apnee în somn nu este cunoscut. OSA se datorează colapsului total al căilor aeriene superioare în cursul somnului, ceea ce necesită trezirea pentru întrerupere. Există o secvenţă ciclică de eveniment. Mai întâi calea aeriană faringiană se colmatează şi se împiedică circulaţia, în ciuda efortului ventilator crescut. Rezultă hipoxemie progresivă şi atunci urmează trezirea. Odată cu trezirea, se deschid căile aeriene superioare şi reîncepe ventilaţia. Pacientul readoarme, activitatea muşchilor faringieni scade permiţând ocluzia faringiană, şi se repetă ciclul. Această serie de evenimente se poate repeta de sute de ori pe noapte, ducând la o afectare importantă a somnului (Fig. 21-1B).

Răspunsul cardiovascular la asfixie este de a creşte activitatea sistemului nervos simpatic, producând vasoconstricţie sistemică şi hipertensiune. Dacă apare hipoxemia, pot apare bradicardie şi aritmii semnificative. Nu este încă clar dacă aceste modificări acute cardiovasculare au vreo influenţă asupra incidenţei crescute a hipertensiunii, accidentelor vasculare, şi bolilor arterelor coronare, la aceşti bolnavi. Hipertensiunea sistemică pare să apară la 30 până la 50% din pacienţii cu OSA, iar mulţi pacienţi cu hipertensiune au OSA nediagnosticată. Este dificil de stabilit o legătură cauzală între OSA şi hipertensiune datorită riscurilor comune legate de vârstă, sexul masculin şi obezitate. Un istoric vechi de sforăit este aproape constant în OSA, iar unii consideră sforăitul ca fiind un marker al acestui sindrom, cu un interval ce se întinde de la sforăit continuu asimptomatic până la obstrucţie completă integral constituită.

Diagnosticul de apnee în somn trebuie luat în considerare atunci când pacienţii se plâng de somnolenţă diurnă excesivă. Aceasta se poate însoţi de incapacitate de concentrare, depresie, iritabilitate şi modificări de personalitate. Pacientul poate să nu realizeze somnul cu întreruperi, dar partenerul de somn poate relata despre sforăit zgomotos, snorting, gâfâieli şi agitaţie. Examenul fizic relevă de obicei, dar nu întotdeauna, obezitate şi ţesut moale abundent la gât şi în orofaringe. Poate exista hipertensiune sistemică şi, în stadii avansate, insuficienţă cardiacă dreaptă şi disfuncţie ventriculară stângă. De obicei, testele de laborator standard sunt normale; doar o minoritate prezintă hipoxemie şi hipercapnie. Dacă există o suspiciune clinică rezonabilă de OSA, se indică polisomnografie, care include înregistrarea mişcărilor ochilor, tonusul muşchilor submentonieri şi electroencefalogramă, şi o electrocardiogramă împreună cu o înregistrare a mişcărilor respiratorii, fluxul aerian nazal şi oral şi saturaţia arterială de

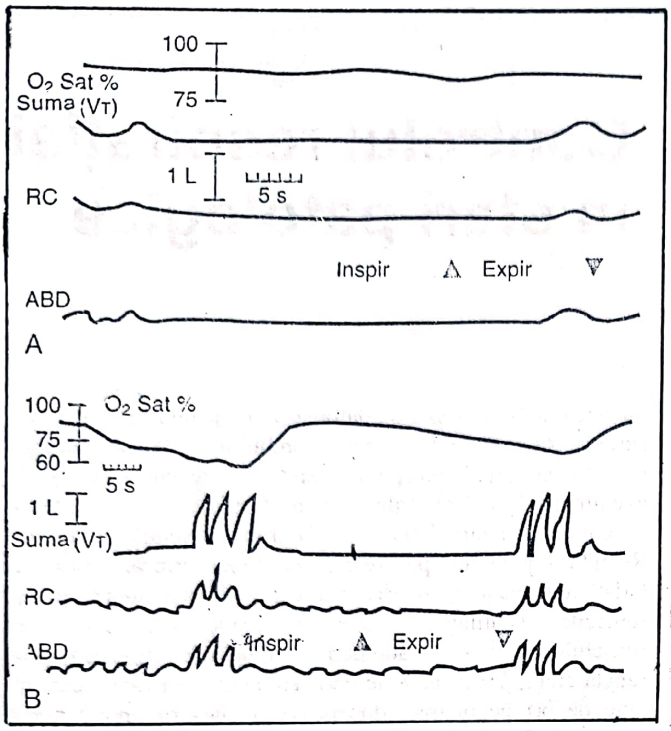


Figura 21-1

A. Apnee centrală în somn. Se remarcă absența mișcărilor abdominale (ABD) și ale cuștii toracice (C.T.), iar suma lor (V_T) în cursul apneei centrale se asociază cu o mică scădere a saturației arteriale de oxigen (sat O_2%), măsurată prin oximetrie la lobul urechii.
B. Apnee obstructivă în somn. Aceasta descrie apnee obstructivă terminată prin respirații adânci. Apneea în porțiunea mijlocie a înregistrării este marcată prin absența sumei mișcărilor (V_T) în ciuda eforturilor respiratorii indicate de componența mișcării paradoxală a C.T. (mișcare în jos) și cea a ABD (mișcare în sus); această apnee se asociază cu o scădere marcată a saturației de oxigen (Sat O_2), măsurată prin oximetrie din lobul urechii. (Modificat cu permisiunea Tobin MJ, Cohn MA, Sockner MA: Breathing abnormalities during slup. Arch Intern Med 143: 1221 - 1228, 1983. Copyright 1983, American Medical Association).

oxihemoglobină. Dacă se diagnostichează OSA, pacientul poate fi dotat cu un sistem de presiune aeriană pozitivă continuă pe mască nazală (continuous positive airway pressure - CPAP) și urmărit dacă există vreo ameliorare. Acomodarea pacientului cu CPAP poate cere timp și reglarea nivelelor de presiune pentru a obține un rezultat bun.

Elemente suplimentare de management ar fi sfătuirea pacientului să elimine uzul de sedative și de alcool. Dacă este obez, pierderea în greutate poate ameliora semnificativ respirația. Acești pacienți au dificultăți mai mici când dorm în decubit lateral în comparație cu dormitul culcat pe spate. Trebuie excluse hipotiroidismul și acromegalia. Chirurgia căilor aeriene superioare trebuie rezervată anomaliilor structurale specifice, cum sunt polipii nazali, deviației de sept nazal, sau amigdalele mari. Uvulopalatofaringoplastia, adică ablația chirurgicală a uvulei, țesutului în exces al palatului moale, amigdale și vegetații adenoide, se folosește pentru a micșora obstrucția cailor aeriene superioare, dar valoarea acestei proceduri pentru majoritatea pacienților este îndoielnică. Traheostomia este un procedeu foarte eficace, dar trebuie utilizat numai atunci când măsurile mai conservatoare au dat greș.

O anomalie primitivă a controlului ventilator care să producă hipoventilație alveolară este rară. Atunci când apare, se datorează de obicei afectării trunchiului cerebral de către o tumoră, ischemie sau inflamație; s-a descris de asemenea și o formă primitivă, idiopatică. Pacienții prezintă chimiosensibilitate scăzută, frecventă hipercapnie de repaus și cord pulmonar. Rareori, afectarea chimiosensibilității poate fi atât de severă astfel încât pacientul respiră adecvat numai când este stimulat de starea de trezire, dar hipoventilează sau devine apneic în somn, când sunt anulate influențele neuronilor din substanța reticulată. Mai frecvent, anomaliile sistemului de control ventilator interacționează cu alte stări patologice, modificând nivelul total al ventilației și probabil contribuind la dezvoltarea dispneii și hipercapniei. De exemplu, pacienții cu un grad semnificativ de BPOC au un răspuns ventilator redus la hipoxie și hipercapnie. Se credea că acest fapt s-ar fi datorat în întregime scăderii chimiosensibilității centrilor respiratori; totuși majoritatea acestor pacienți prezintă o comandă centrală respiratorie crescută în repaus. La pacienții hipercapnici, această comandă respiratorie intensificată nu reușește să se traducă într-o minut-ventilație suficient de intensă pentru a menține un PCO_2 normal, datorită creșterii travaliului respirator și a dezechilibrului important ventilație - perfuzie. Deși există unele legături între gradul hipercapniei și severitatea obstrucției bronșice, anomaliile mecanicii pulmonare nu pot explica în întregime magnitudinea modificării (Fig. 21-2). Dezvoltarea hipercapniei cronice poate, de fapt, să depindă de interacțiunile complexe între caracteristicile inerente ale sistemului de control al ventilației, abilității de a compensa sarcini ventilatorii crescute (cum este rezistența crescută a căilor aeriene) și a modului de respirație.

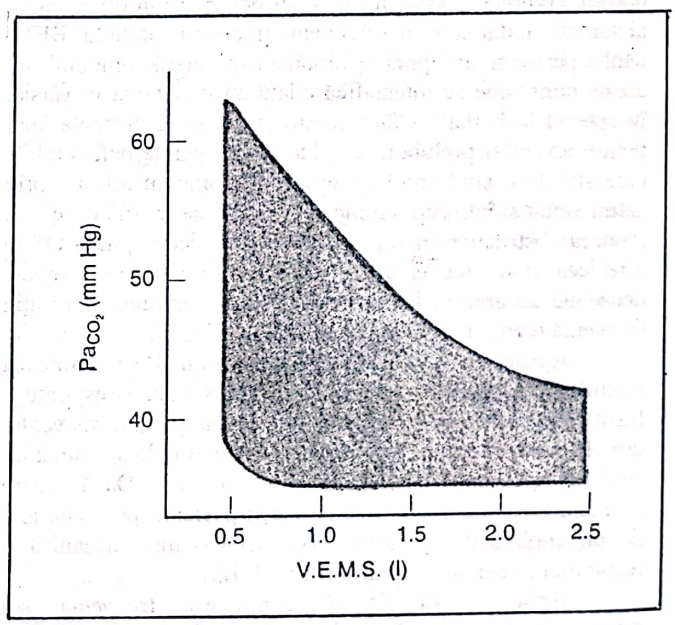


Figura 21-2

Creșterea în $PaCO_2$ pe măsură ce obstrucția devine din ce în ce mai severă, așa cum se reflectă prin scăderea volumului expirator maxim pe secundă, V.E.M.S. De notat împrăștierea largă a valorilor PCO_2 pentru orice grad de obstrucție.

MODIFICĂRI DE RESPIRAȚIE ASOCIATE CU BOLILE NEUROLOGICE

Hiperventilația neurogenă centrală a fost considerată a fi o trăsătură caracteristică a bolilor părții inferioare a trunchiului cerebral și a părții superioare a punții. Rareori apare izolată, în timp ce majoritatea pacienților prezintă complicații pulmonare asociate care ar putea stimula reflex centrii respiratori prin hipoxie sau activarea receptorilor senzitivi intrapulmonari. Pacienții cu ciroză hepatică avansată prezintă de obicei hiperventilație alveolară, iar uneori alcaloza respiratorie care rezultă este extremă. Probabil, hiperventilația rezultă dintr-o comandă respiratorie crescută. Respirația apneistică constă în pauze inspiratorii susținute ceea ce localizează leziunea în porțiunea mijlocie a punții, cel mai frecvent datorată unui infarct al arterei bazilare. Respirația Biot sau ataxică, o distribuție întâmplătoare de respirații adânci, șuierate, este produsă de lezarea generatorului ritmului respirator din bulb.

Respirația Cheyne - Stokes se caracterizează prin cicluri regulate de modificări crescendo-descrescendo ale volumului curent, separate prin pauze apneice sau hipopneice. Mulți dintre pacienții afectați au boli cardiace sau neurologice. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, tulburarea provine din prelungirea timpului de circulație a sângelui, ceea ce întârzie transmiterea informației privind PO_2 și PCO_2 arterial la centrii respiratori, prin aceasta conducând la instabilitatea sistemului, rezultând oscilațiile volumului curent. La pacienții cu boală neurologică nu are valoare în localizarea leziunii, dar s-a considerat în general că indică un prognostic prost, deși uneori nu este cazul.

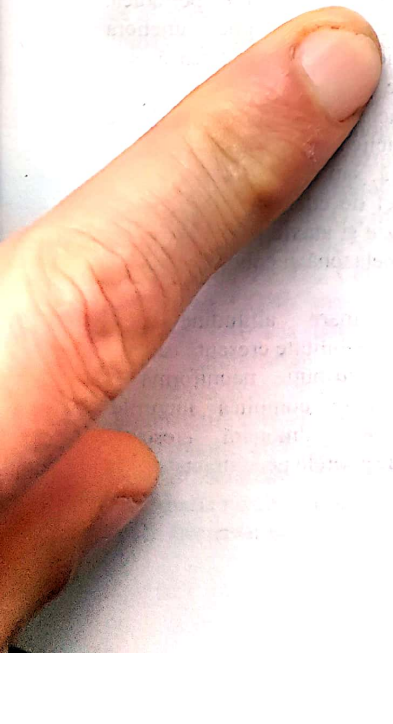
BOLILE NEUROMUSCULARE

Funcția centrului respirator este slab definită în bolile neuromusculare. Capacitatea ventilatorie scăzută poate rezulta din afectarea generării de impulsuri nervoase sau din proasta transformare a acestor impulsuri nervoase în contracția mușchilor respiratori. Tipic, pacienții prezintă un ritm inspirator crescut și imposibilitatea de a respira adânc, cu tendința consecutivă spre atelectazie. Modificările caracteristice ale volumelor pulmonare provin din imposibilitatea de a inspira peste și să expire dincolo de capacitatea reziduală funcțională (vezi Tabelul 16-2). Mișcarea paradoxală a cuștii toracice și abdomenului apare frecvent. In cursul somnului hipoventilația poate fi severă. Somnul discontinuu și somnolența diurnă consecutivă sunt frecvente și pot fi rezultatul anomaliilor respiratorii nocturne. Cauzele tipice sunt polineuropatia inflamatorie, scleroză amiotrofică laterală, miastenia gravis, poliomielita și cifoscolioza severă. Acești pacienți pot necesita asistare ventilatorie mecanică de lungă durată, mai ales în timpul somnului.

BIBLIOGRAFIE

Bates DV: Basic pulmonary physiology. *In* Bates DV: Respiratory Function in Disease. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 23-66.

Pack, AI: Obstructive sleep apnea. Adv Intern Med 1994;39:517-567.



22

Leziuni inhalatorii şi ambientale

ÎNECUL ŞI APROAPE - ÎNECUL

Corpul uman este în mod natural plutitor pe apă; totuşi, chiar şi ridicarea unei mâini din apă dezechilibrează spre plutire negativă. Aceasta, combinată cu tendinţa oamenilor de a-şi supraestima abilitatea de a înota, face înecul un fenomen neplăcut de frecvent; constituie cea mai frecventă cauză de deces la persoanele sub 25 ani. Termenul de *înec* se referă la episoade care duc la moarte imediată, în timp ce termenul de *aproape-înec* se aplică tuturor celorlalte victime, indiferent dacă supravieţuiesc sau nu.

Odată scufundată, o persoană normală îşi poate ţine respiraţia scurt timp, de obicei limitat de creşterea PCO_2 arterial. Majoritatea celor care se îneacă inhalează o cantitate de apă, dar în 10% din cazuri spasmul laringian împiedică inhalarea de lichid. Acest mod, cunoscut ca înec "uscat", duce la leziuni pulmonare minime, iar recuperarea este rapidă dacă se restabilesc respiraţia şi circulaţia înainte să apară leziunile neurologice permanente.

În trecut, s-a acordat o mare atenţie importanţei relative a înecului în apă dulce sau apă sărată, referitor la complicaţiile care rezultă datorită efectelor diferite asupra electroliţilor şi statusului volumic. De fapt, majoritatea sunt efecte secundare şi în plus tranzitorii. Complicaţiile aproape-înecului se încadrează în două categorii. Prima cuprinde leziunile pulmonare acute produse de lichidele aspirate. Aceasta se poate datora efectelor asupra surfactantului ale apei dulci hipotone sau acţiunii osmolare a apei sărate hipertonice. Un procent semnificativ din pacienţii care după resuscitare evoluează bine pot dezvolta sindromul de detresă respiratorie al adultului (adult respiratory distress syndrom ARDS) ca o complicaţie tardivă. A doua categorie cuprinde efectele anoxiei prelungite pe organe cheie cum sunt creierul şi rinichiul. Aceste complicaţii, care sunt departe de a fi tot atât de reversibile, determină frecvent prognosticul final. Leziunile neurologice constituie complicaţia cea mai severă şi cea mai puţin reversibilă pe care o fac cei resuscitaţi cu succes. Edemul cerebral duce la creşterea presiunii intracraniene şi scăderea perfuziei cerebrale. Puţine măsuri, dacă totuşi există, s-au arătat de ajutor, complicaţia având un prognostic grav.

Tratamentul aproape-înecului este simplu: reînceperea ventilării şi a circulaţiei pe cât de curând posibil. Nici o altă intervenţie, cum ar fi scurgerea din plămâni a apei aspirate, nu trebuie încercată, deoarece se pierde timp şi creşte mortalitatea. În contrast cu alte moduri de instalare a stopului, prelungirea eforturilor de resuscitare este valoroasă, probabil din cauza efectelor protective ale bradicardiei şi ale şuntării sângelui la inimă şi la creier (reflexul de scufundare), ca şi al hipotermiei care însoţeşte frecvent aproape-înecul. Au existat pacienţi care au supravieţuit până la 70 min. de imersie cu recuperare completă.

BOLILE DE ALTITUDINE

Drumeţia şi alpinismul montan au devenit din ce în ce mai populare, ducând la o incidenţă crescută a complicaţiilor de mare altitudine: răul de munte acut (acute montain sickness AMS), edemul cerebral de mare altitudine, şi edemul pulmonar de mare altitudine.

Atât ritmul cât şi înălţimea căţărării contribuie la gradul de afectare. Dacă li se acordă suficient timp, călătorii se pot adapta bine chiar la înălţimi care ar fi letale pentru cei neaclimatizaţi. Adaptarea intervine la nivele multiple, inclusiv hiperventilaţie, policitemie, debit cardiac crescut şi modificări ale afinităţii hemoglobinei (Hb) pentru oxigen (O_2). Lipsa timpului de acomodare duce la boală.

Răul acut de munte şi edemul cerebral reprezintă probabil manifestările aceluiaşi fenomen. Manifestările clinice ale AMS sunt cefalee, greaţă, vărsături şi semne de retenţie de fluide, cum sunt edem facial şi al mâinilor. Simptomele sunt frecvent mai severe după o noapte de somn la mare altitudine, putând apare şi respiraţie periodică. Simpla odihnă şi analgezice uşoare pot ameliora simptomatologia în timp ce pacientul se aclimatizează, sau pacientul va fi obligat să coboare. Ca tratament simptomatic se poate dovedi utilă şi dexametazona. Acetazolamida se poate dovedi utilă ca agent profilactic sau de tratament.

Dacă pacientul nu coboară, sau mai rău, continuă să urce, poate apare tabloul complet de edem cerebral. Acest sindrom cu cefalee severă, confuzie şi ataxie poate fi fatal şi trebuie tratat agresiv cu O_2, dexametazonă şi coborâre cât mai curând posibil.

Edemul pulmonar de mare altitudine este necardiogen. Ar putea exista o permeabilitate crescută care să producă lichidul de edem. O distribuţie neuniformă a vasoconstricţiei hipoxice pulmonare complică lucrurile impunând o presiune arterială pulmonară crescută microvascularizaţiei aflată distal de arterele necontractate.

LEZIUNILE CAUZATE DE INHALAREA DE FUM

Trei din mecanismele de producere ale leziunilor prin gaze toxice se reunesc în sindromul inhalării de fum: leziuni mucoase directe secundare gazelor fierbinţi, anoxie tisulară datorată produşilor de combustie şi asfixie prin consumul O_2 de către foc.

Tabloul clinic depinde de mecanismul predominant de lezare. Arsurile faciale şi perii nazali pârliţi trebuie să ridice suspiciunea de afectare pulmonară, deşi leziunile pulmonare apar doar la o mică parte din aceşti pacienţi. Leziunea termică poate duce la obstrucţia căilor aeriene superioare, cu stridor, disfonie, şi dificultăţi de fonaţie, necesitând evaluarea în continuare (cu posibilă bronhoscopie) şi intubare pentru a menţine căile aeriene permeabile. Afectarea căilor respiratorii inferioare se poate asocia cu producţia de spută carbonacee, roluri sibilante şi crepitante. Radiografia pulmonară în stadiile precoce nu prezintă modificări, după aceea pot apare infiltrate pulmonare sau edem.

Leziunea termică apare mai frecvent la nivelul căilor aeriene superioare manifestându-se ca edem şi obstrucţie a căilor aeriene superioare. Leziunea se poate extinde la nivelul arborelui traheobronşic, mai ales dacă agresorul este abur fierbinte, deoarece aerul umed are o mare capacitate calorică şi poate învinge sistemul de răcire din faringe. Leziunile pulmonare directe sunt rare, dar ca o complicaţie tardivă frecventă poate apare edemul pulmonar, secundar supraîncărcării neadecvate cu lichid sau sepsisului.

Combustia incompletă, în special a compuşilor industriali, produce un număr de substanţe atât toxice cât şi iritante. În focurile din ziua de azi par amoniac, acroleină, dioxid de sulf şi altele. Otrăvirea cu cianuri este din ce în ce mai des întâlnită şi poate fi de fapt o cauză importantă de mortalitate chiar în incendiile de locuinţe.

Intoxicaţia cu monoxid de carbon (CO) poate de asemenea complica leziunile acute ale inhalării de fum. CO nu are miros, gust şi este incolor, nu produce leziuni pulmonare, dar are efect dublu asupra oxigenării tisulare. Afinitatea sa mare pentru Hb (de 210 ori mai mare decât a O_2) limitează capacitatea de transport a sângelui pentru oxigen. În plus, mută curba de disociere a O_2 la stânga, ceea ce afectează eliberarea de O_2 către ţesuturi. Simptomatologia intoxicaţiei cu CO cuprinde cefalee, astenie, modificări de comportament şi ataxie, urmate de confuzie mintală şi comă. Coloraţia cireşie a buzelor este de obicei absentă, doar dacă concentraţia carboxihemoglobinei (COHb) depăşeşte 40%. Un pacient intoxicat prezintă Pa O_2 şi saturaţia calculată de O_2 normale, dar are saturaţia măsurată redusă sever. În ciuda desaturării severe de O_2, minut-ventilaţia nu este crescută în intoxicaţia cu CO, de vreme ce receptorii carotidieni sunt stimulaţi de Pa O_2. Confirmarea intoxicaţiei se face prin măsurarea COHb sanghin: mai puţin de 2% la subiecţii sănătoşi, 5-10% la fumători şi 30-50% la intoxicaţi.

Administrarea de O_2 suplimentar micşorează hipoxemia şi creşte disocierea CO de Hb, scăzând timpul de înjumătăţire prin eliminare de la 300 minute în aer atmosferic la 60 minute, cu FiO_2 de 1,0. Pentru a obţine un FiO_2 adecvat, pot fi necesare intubarea şi ventilarea mecanică. O_2 hiperbaric nu se mai recomandă în tratamentul intoxicaţiei cu CO. Tratamentul include îndepărtarea victimei de expunere, controlarea semnelor vitale şi eliberarea căilor respiratorii. Nu se mai recomandă utilizarea corticosteroizilor în tratamentul leziunilor produse de inhalarea de fum . Nu se administrează antibiotice decât dacă există semne de infecţie. În rarele cazuri când apare ARDS, tratamentul este acelaşi ca cel descris în Capitolul 23. Pacienţii care supravieţuiesc perioadei acute recuperează de obicei complet. Complicaţiile pe termen lung, ca stenoza traheală, bronhiolita obliterantă sau bronsiectazii sunt rare.

FUMURI ŞI GAZE TOXICE

Expunerea la fumuri şi gaze toxice constituie o problemă din ce în ce mai gravă a societăţii industriale şi poate face rău prin mai multe mecanisme (Tabelul 22-1). Prin înlocuirea O_2 atmosferic cu un agent netoxic apare asfixia simplă. Acest lucru necesită concentraţii foarte mari şi apare de obicei în medii închise, aşa cum este expunerea la metan într-o mină de cărbune. Asfixia tisulară, prin contrast, se datorează incapacităţii organismului de a utiliza O_2 disponibil, fie secundar unei creşteri a afinităţii Hb pentru O_2 , ca în intoxicaţia cu CO, sau prin interferarea lanţului citocromic, ca în intoxicaţia cu cianuri.

Cel mai frecvent mecanism patogen este iritaţia locală, a cărei formă şi extindere depind de concentraţie, solubilitate şi durata expunerii la gazul toxic. Gazele înalt solubile, precum amoniacul, lezează rapid membranele mucoase ale ochiului şi căilor aeriene superioare, producând durere intensă de arsură în ochi, nas şi gât, cu lăcrimare, rinoree şi senzaţie de sufocare. Acestea, combinate cu mirosul tare respingător al amoniacului, face victima să fugă de la locul expunerii. Leziunile căilor aeriene joase nu apar, doar dacă victima este blocată sau este implicată o scurgere masivă, în care caz pot apare edemul laringian sau pulmonar.

TABELUL 22-1 Fumuri şi gaze toxice

Mecanism patologic	Agent	Expunere ocupaţională
Asfixie simplă	Dioxid de carbon	Minerit, turnătorie
	Azot	Minerit, lucru subacvatic
	Metan	Minerit
Asfixie tisulară	Dioxid de carbon	Minerit, rafinare de petrol, poluare
	Cianuri	Inhalare de fum
Leziuni ale căilor aeriene superioare	Amoniac	Fertilizanţi, agenţi de curăţare, refrigeratoare
	Florură de hidrogen	Rafinare, gravură
	Clor	Agenţi de înălbire, piscine
Edem pulmonar	Dioxid de azot	Muncă la ferme, îngrăşăminte
	Fosgen	Muncă în siloz, solvenţi vopsea
Toxicitate sistemică	Cadmiu (insuficienţă renală)	Galvanizare
	"Febra fumului de metal"	Munca în siloz, galvanizare
	Benzen	Rafinare de petrol
Alergie	Izocianaţi	Mase plastice, vopsea
	Platină	Galvanizare, fotografie
	Formol	Izolaţii, textile, manufactură

În contrast, gazele insolubile, cum este dioxidul de azot, difuzează în căile aeriene periferice şi produc de obicei leziuni pulmonare difuze. Expunerea la dioxid de azot se întâlneşte clasic la fermieri, unde în prima săptămână după însilozare se formează prin fermentaţie cantităţi mari de gaz . Victima prezintă tipic tuse, dispnee, bronhospasm şi slăbiciune cu puţine semne de iritare oculară sau a căilor aeriene superioare. După o perioadă de o oră sau mai mult, poate să evolueze spre edem pulmonar. După recuperarea din episodul acut, pacientul poate dezvolta bronsiolită obliterantă, caracterizată de dispnee progresivă. Febra fumului de metal este un răspuns sistemic la inhalarea de anumiţi oxizi metalici, ca de exemplu oxidul de zinc. Simptomele includ febră, mialgii şi stare de rău. Nu apar sechele pe termen lung. Expunerea la izocianaţi, compuşi de platină sau vapori de formol poate produce astm bronşic, fie imediat fie întârziat ca debut; astmul bronşic este discutat în detaliu în Capitolul 16.

Tratamentul expunerii la gaze toxice este de natură suportivă. Victima trebuie îndepărtată de sursa de expunere şi asigurată permebilitatea căilor aeriene cu o ventilaţie adecvată. Corectarea hipoxemiei se poate face cu supliment de O_2 sau pot fi necesare intubarea şi ventilaţia mecanică. Pacientul trebuie atent monitorizat pentru reacţii tardive la agent. Măsurile adiţionale care se pot dovedi necesare includ administrarea de bronhodilatatoare şi corectarea echilibrului acido-bazic sau a şocului. Rolul antibioterapiei profilactice sau al corticoterapiei rămâne de dovedit.

BIBLIOGRAFIE

Haponik EF, Summer WR: Respiratory complications in burned patients: Pathogenesis and spectrum of inhalation injury. J Crit Care 1987;2:49-74.

Loke J: Pathophysiology and Treatment of Inhalation Injuries. New York, Marcel Dekker, 1988.

Modell JW: Drowning. N Engl J Med 1993;328:253-256.

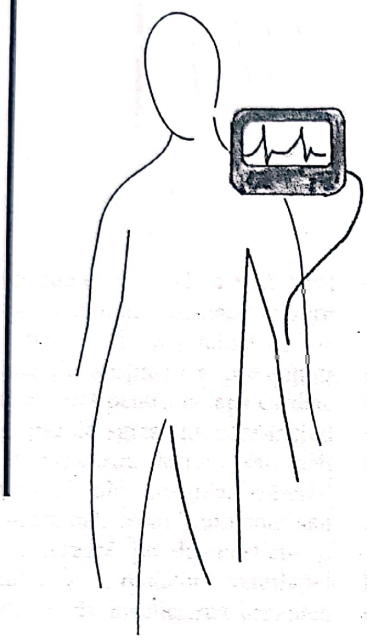
Morgan WKC, Seaton A: Occupational Lung Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

Schoene RB, Hornbein TF: Respiratory adaptation to high altitude. *In* Murray JF, Nadel JA (eds.): Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Shaw KN, Briede CA: Submersion injuries: Drowning and near-drown-ing. Emerg Med Clin North Am 1989;7:355-370.

Terapia intensivă pulmonară

Secțiunea III



23

Elemente de terapie intensivă pulmonară

Conceptul de unitate de terapie intensivă (UTI) a fost creat odată cu începerea telemetriei continue cardiace pentru infarctul acut de miocard. În timp, UTI a evoluat şi s-a diferenţiat în unităţi specializate de susţinere a pacienţilor care fie că suferă fie că au risc crescut pentru colaps cardiac sau respirator rezultate dintr-o serie de agresiuni, care includ operaţii chirurgicale majore, traumatism, leziuni sau boli neurologice, boli cardiace, sau orice boală care afectează unul din sistemele endocrin, gastrointestinal, renal, pulmonar sau sanghin. Acest capitol se concentrează pe diagnosticul şi tratamentul colapsului respirator şi circulator, ventilaţiei mecanice de suport şi sindromului de insuficienţă organică multisistemică.

ŞOCUL

Cea mai bună definiţie a şocului este "starea în care reducerea profundă şi extensivă a perfuziei tisulare efective conduce mai întâi la leziuni celulare reversibile care, dacă starea se prelungeşte, devin ireversibile". Şocul se clasifică în patru categorii etiologice: 1) hipovolemic, 2) cardiogenic, 3) obstructiv extracardiac şi 4) distributiv.

Majoritatea semnelor fizice care apar în şoc sunt comune tuturor formelor, iar în anumite stadii de afectare, pot fi prezente două forme de şoc (Tabelul 23-1). De aceea, frecvent este dificil de determinat etiologia unui şoc la un anumit pacient. În cea mai severă formă a tuturor tipurilor de şoc, hipotensiunea este anomalia cea mai importantă la examenul fizic. Stare mintală anormală, perfuzie periferică slabă, şi insuficienţa renală sunt alte manifestări frecvente în şoc.

Se poate folosi un cateter plasat în inima dreaptă pentru diagnosticarea şi tratamentului pacienţilor în şoc. Cateterizarea inimii drepte se realizează cu un tub flexibil cu un balon în vârf. Se umflă balonul, şi se trece cateterul prin vena cavă şi inima dreaptă în artera pulmonară, aproape ocluzionând-o. Când balonul este umflat, permite măsurarea presiunii în artera pulmonară distală de balon (denumită presiunea de ocluzie în artera pulmonară sau "presiune whedge") care reprezintă o măsurare indirectă a presiunii diastolice în ventricolul stâng. Când se dezumflă balonul, cateterul poate fi folosit pentru a obţine o probă de sânge venos pentru a determina oxigenul din sângele venos amestecat (mixed venous oxygen count MVO_2). Cateterul poate fi folosit la măsurarea debitului cardiac, o valoare folosită în calcularea indexului rezistenţei vasculare sistemice (IRVS). Aceste valori sunt utile în clasificarea şocului, iar urmărirea lor este utilă în monitorizarea încercărilor de a optimiza performanţele cardiace şi reglării aportului tisular de oxigen (Tabelul 23-2).

Şocul hipovolemic se poate datora deshidratării sau hemoragiei. Caracteristicile clinice includ piele palidă, rece, umedă (frecvent marmorată), tahicardie, tahipnee, vene periferice plate, turtite, vene jugulare colabate, producţie scăzută de urină şi status mintal alterat. Din punct de vedere hemodinamic, şocul hipovolemic se caracterizează prin scăderea presarcinii, ceea ce duce la presiune diastolică intraventriculară şi volum ventricular scăzut. Indexul cardiac este scăzut. Pe lângă hipotensiune, se observă şi o presiune scăzută a pulsului. Cererile metabolice sunt constante sau crescute, iar MVO_2 este scăzut.

În şocul cardiogen, sunt prezente tipic semnele de insuficienţă cardiacă congestivă. Venele jugulare şi periferice pot fi destinse, de obicei se ascultă un galop mezodiastolic şi poate apare edemul pulmonar. Din punct de vedere hemodinamic, şocul cardiogen se caracterizează prin creşterea presarcinii (volumul ventricular, presiunea capilară pulmonară şi presiunea venoasă centrală sunt crescute), index cardiac scăzut şi rezistenţă vasculară sistemică crescută. MVO_2 este foarte scăzut iar gradientul de oxigen arterio-venos este crescut. Afectarea ischemică miocardică este cea mai frecventă cauză de şoc cardiogen. Disfuncţiile valvulare acute din endocardite sau traumatisme toracice pot produce şoc cardiogen acut, la fel şi miocardita acută, cardiomiopatia în stadiu terminal, ritmurile cardiace rapide sau lente, cardiomiopatia hipertrofică cu obstrucţie şi contuzia miocardică traumatică.

Şocul obstructiv extracardiac provine din obstrucţia fluxului în circuitul cardiovascular. Tamponada pericardică şi percardita constrictivă împiedică direct umplerea ventriculară dreaptă. Pneumotoraxul cu supapă şi tumorile intratoracice împiedică umplerea ventricolului drept prin oprirea întoarcerii venoase. Embolia pulmonară masivă, hipertensiunea acută pulmonară neembolică şi disecţia aortică pot duce la şoc ca urmare a creşterii postsarcinii cardiace.

TABELUL 23-1 Diagnosticul sindromului de detresă respiratorie a adultului

1. Încadrare clinică corectă (vezi Tabelul 23-2) și excluderea insuficienței cardiace stângi sau a unei boli pulmonare cronice.
2. Infiltrate difuze pulmonare pe radiografia toracică
3. $PaO_2 < 50$ mm Hg la $FiO_2 > 0,60$
4. Complianță respiratorie redusă < 50 ml/cm H_2O

Din punct de vedere hemodinamic, se aseamănă cu celelalte forme de șoc cu debit mic. Indexul cardiac este de obicei scăzut. MVO_2 este scăzut, crește gradientul de O_2 arterio - venos și crește nivelul acidului lactic seric. Alte variabile hemodinamice sunt dependente de locul obstacolului. Tamponada cardiacă duce tipic la creșterea și egalizarea presiunilor de umplere ale celor doi ventriculi, presiunii diastolice în artera pulmonară, presiunii venoase centrale și presiunii capilare blocată pulmonar.

În șocul distributiv, hipotensiunea apare prin pierderea rezistenței periferice. Etiologia poate fi anafilactică, leziuni spinale, insuficiență medulosuprarenaliană și sepsis. Semnele nespecifice de șoc sunt de obicei prezente, inclusiv tahicardie și tahipnee. În contrast cu celelalte forme de șoc, extremitățile sunt calde și bine perfuzate. Din punct de vedere hemodinamic, șocul distributiv se caracterizează prin scăderea rezistenței vasculare sistemice.

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ

Funcția principală a sistemului respirator este de a constitui o cale pe care să se asigure aportul de O_2 organismului și eliminarea CO_2 din acesta. Insuficiența sistemului respirator conduce obligatoriu la hipoxemie, care este definită ca presiune a O_2 anormal de mică în sângele arterial. Hipoxemia se poate datora oricăreia din următoarele cinci condiții patologice:

1) aportul unei presiuni parțiale scăzute (insuficiente) a O_2 în spațiul alveolar, 2) hipoventilația alveolară, 3) dezechilibru ventilație - perfuzie (V/Q), 4) șunt dreapta - stânga, și 5) tulburări de difuzie prin membrana alveolo - capilară.

Insuficiența ventilatorie poate apare cu sau fără creșterea presiunii parțiale arteriale a CO_2. De aceea, se descriu două forme de insuficiență respiratorie .

TABELUL 23-2 Variabilele hemodinamice în cele 4 tipuri de șoc

Tipul șocului	Presiunea pulmonară	Index cardiac (IC)	IRVS
Hipovolemic	Scăzut	Scăzut	Crescut
Cardiogenic	Crescut	Scăzut	Crescut
Obstructiv extracardiac	Normal sau scăzut (înalt în tamponadă)	Scăzut	Crescut
Distributiv	Normal sau scăzut	Crescut (rar scăzut)	Scăzut

IRVS - index de rezistență vasculară sistemică

Tipul 1 se caracterizează cu PaO_2 anormal de scăzută, cu $PaCo_2$ scăzut sau normal. Tipul 1 de insuficiență respiratorie apare de obicei în procese patologice care afectează însuși plămânul (de exemplu sindromul de detresă respiratorie al adultului). În tipul 2 de insuficiență respiratorie, hipoxemia se însoțește cu hipercapnie. Tipul 2 de insuficiență rezultă din scăderea ventilației alveolare, fie datorită scăderii minut - ventilației (de exemplu, depresia SNC) sau unei creșteri a spațiului mort (de exemplu, acutizarea unei B.P.O.C.). Există multe boli care pot determina fie un tip, fie celălalt de insuficiență respiratorie. De aceea, clasificarea tipului de insuficiență respiratorie la un anumit pacient nu are decât o mică importanță diagnostică sau de prognostic, dar această clasificare indică ce modalitate de abord terapeutic este indicată pentru acel pacient.

OXIGENOTERAPIA ȘI VENTILAȚIA MECANICĂ

Scopul administrării de oxigen și al ventilației mecanice este de a ajuta pacientul să își mențină o saturație arterială de O_2 adecvată (> 88%) în timp ce se iau măsuri de corectare a cauzelor subiacente de insuficiență respiratorie. Din cauza riscurilor și disconfortului produs prin intubare și ventilație mecanică, oxigenoterapia trebuie folosită în toate cazurile, cu excepția celor mai severe cazuri de insuficiență respiratorie.

La pacienții cu insuficiență respiratorie și normo sau hipocapnie, presiunile în sângele arterial, dezechilibrul ventilație - perfuzie și șuntul dreapta - stânga sunt mecanismele uzuale ale hipoxemiei. Hipoxemia produsă prin dezechilibru ventilație - perfuzie se poate corecta prin administrarea unor cantități relativ mici de O_2, putând fi administrate de obicei prin canulă nazală. Când mecanismul hipoxemie este șuntul dreapta - stânga, sunt necesare cantități mari de O_2 pentru a menține o saturație de O_2 adecvată (Fig. 23-1). O problemă asociată cu oxigenoterapia este riscul toxicității oxigenului; riscul crește când fracțiunea de oxigen inspirat este mai mare de 50%.

În tratamentul insuficienței respiratorii hipoxemice - hipercapnice se acordă o atenție majoră utilizării judicioase a oxigenului. Riscul principal al utilizării concentrațiilor înalte de oxigen inspirat la pacienții cu insuficiență respiratorie hipercapnică este precipitarea hipercapniei progresive (datorată îndepărtării stimulării hipoxice a respirației). Concentrația adecvată de O_2 pentru utilizat este aceea care produce o PO_2 adecvată, dar nu excesivă (50 până la 60 mm Hg). Chiar atunci când se utilizează oxigenul judicios acești pacienți pot dezvolta o hipercapnie ce se agravează, care necesită ventilație mecanică.

Scopul ventilației mecanice poate să nu fie normalizarea PCO_2 arterial, atunci când retenția cronică de CO_2 era prezentă anterior instalării episodului acut. Scăderea $PaCO_2$ arterial în mod rapid până la nivele normale poate produce alcaloză, și acest lucru poate face mai dificilă întreruperea ventilației mecanice. De aceea, asigurarea unei cantități de oxigen care să ducă la un nivel $PaCO_2$ arterial corespunzător unui pH normal este scopul inițial al tratamentului. Orice modificări de la nivelul de bază al $PaCO_2$ arterial și pH trebuie făcute gradat de vreme ce

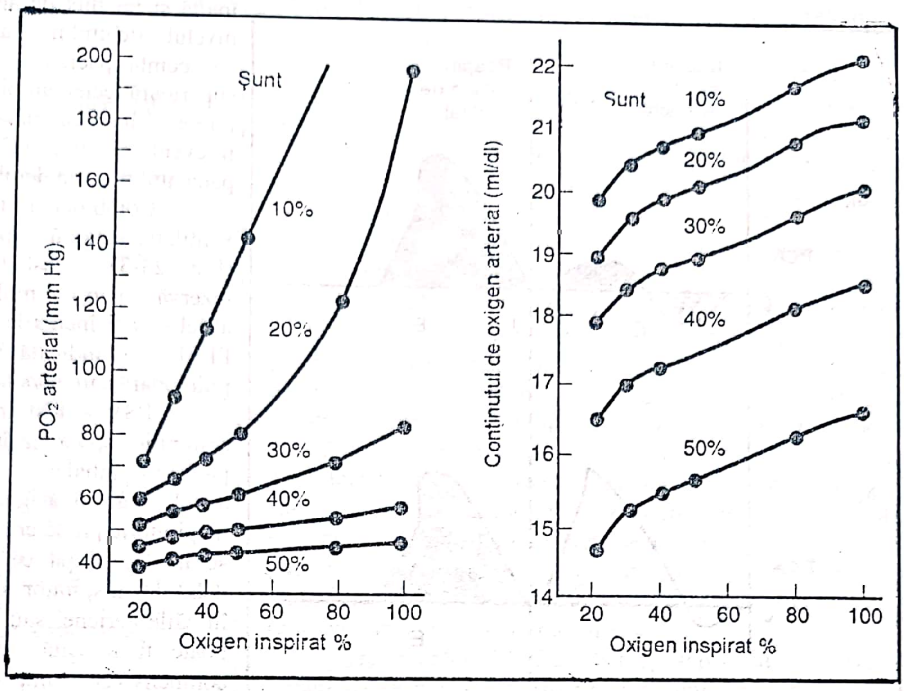


Figura 23 - 1

Efectul modificării concentraţiei de O_2 din aerul inspirat asupra PO_2 arterial şi a conţinutului în O_2 , pentru plămâni care au şunturi între 10 şi 50%. Atunci când şuntul este mic, aşa cum se poate întâmpla la debutul sindromului de detresă respiratorie a adultului (ARDS), creşterea oxigenului inspirat la 40-50% creşte eficient PaO_2. Pe măsură ce şuntul creşte şi se apropie de 30-50%, nivele ce apar obişnuit în ARDS, se obţin creşteri mici ale PO_2 arterial chiar când se administrează O_2 100%. Deşi PO_2 creşte foarte puţin (figura din stânga), aceasta se întâmplă pe o porţiune abruptă a curbei de disociere a oxihemoglobinei astfel încât saturaţia de O_2 creste disproporţional, ducând la creştere considerabilă a conţinutului de O_2 (figura din dreapta). (Din Dontzker D: Gas exchange în the adult respiratory distress syndrom, Clin Chest Med 1982; 3 : 57 - 67).

modificările rapide pot produce alcaloză şi pot conduce la aritmii cardiace şi/sau convulsii.

Ciclul respirator mecanic poate fi împărţit în 4. *Inspirul* este faza în cursul căreia valva pentru expir este închisă iar ventilatorul utilizează aer presurizat pentru a face gazele să intre în plămânii bolnavului. *Pauza I* este punctul unde se face trecerea de la inspir la expir. În cursul *expirului*, fluxul ventilator principal este oprit şi se deschide valva pentru expir permiţând gazelor să iasă din plămân. *Pauza II* constituie punctul de trecere de la expir la inspir.

Ventilatoarele mecanice sunt clasificate funcţie de factorul care determină oprirea fluxului inspirator. Ventilatoarele de presiune opresc fluxul atunci când se atinge în căile respiratorii o presiune prestabilită. Aceste ventilatoare se folosesc rar datorită modificării minut ventilaţiei odată cu schimbările în mecanica pulmonară. Ventilatoarele de volum asigură un volum prestabilit unui pacient la o serie de presiuni în căile respiratorii. Se stabileşte o limită maximală presională pentru a preveni traumele pulmonare în caz că ar apare o modificare bruscă în mecanica pulmonară care ar putea duce la creşterea presiunii din căile aeriene pe măsură ce aparatul furnizează un volum curent stabilit. Deşi volumul exact, transmis pacientului, poate varia într-o oarecare măsură, ventilatoarele de volum permit controlul într-o măsură mai mare a ventilaţiei pacientului. Ventilatoarele cu reglaj de timp asigură volumul curent prin stabilirea duratei inspirului şi a debitului. Realizează acelaşi lucru ca şi ventilatoarele de volum dar sunt mai mici şi mai uşor de construit. La unele din cele mai noi moduri de ventilare, ventilatorul este reglat funcţie de debit (de exemplu, fluxul inspirator se termină atunci când debitul inspirator scade sub o valoare prestabilită).

Cele mai frecvente moduri de ventilaţie mecanică sunt controlul asistat (assist control AC) şi ventilaţia intermitentă impusă sincronizator (synchronized intermittent mandatory ventilation SIMV). Aceste două moduri se pot folosi singure sau concomitent cu presiunea pozitivă continuă (continous positive airway pressure CPAP), presiunea pozitivă (positive end-expiratory pressure PEEP), sau ventilaţia cu suport presional (pressure support ventilation PCV). Majoritatea pacienţilor care sunt introduşi pe ventilaţie suportivă primesc AC.

Atât în AC cât şi în SIMV, se efectuează un anumit număr de cicluri respiratorii mecanice pe unitatea de timp. Diferenţa între cele 2 moduri constă în prezenţa pauzei II în modul AC. Acest lucru înseamnă că atunci când pacientul face efortul de a inspira, ventilatorul se declanşează şi asigură pacientului un întreg ciclu respirator. Dacă pacientul nu face un efort inspirator, atunci maşina stabileşte ritmul. În modul SIMV, aparatul permite pacientului să respire suplimentar pe lângă ritmul stabilit, dar respiraţiile suplimentare nu sunt suportate mecanic. De aceea, volumul acestor respiraţii suplimentare este în întregime determinat de capacitatea individului şi de efortul depus. (Fig. 23-2).

Sistemul CPAP foloseşte un rezervor cu presiune

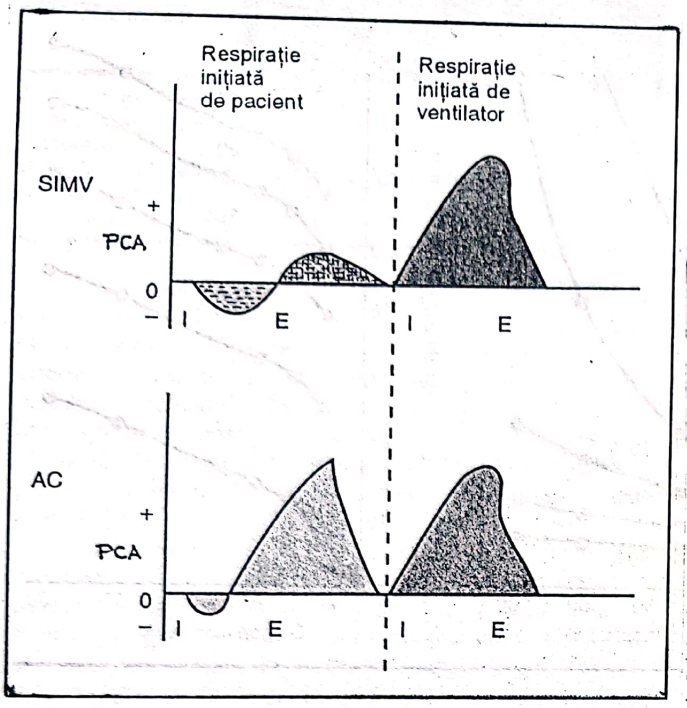


Figura 23 - 2

Modificările în presiunea din căile aeriene (PCA) în cursul respirațiilor inițiate de pacienți și a celor inițiate de ventilator la AC și SIMV.E - expirație I - inspirație

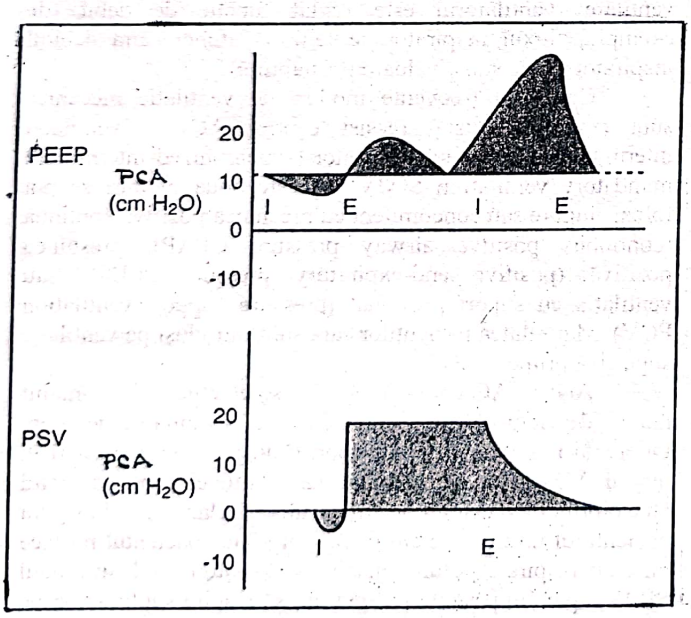


Figura 23-3

Modificările presiunii din căile aeriene (PCA) atunci când PEEP se adaugă la SIMV (panoul superior) și atunci când se asociază cu respirație spontană susținută cu o presiune suportivă de 15 cm H_2O (PSV, panoul de jos) E = Expirație I = inspirație

înaltă și un flux de aer constant la un nivel care depășește nivelul debitului maxim inspirator al pacientului. În consecință, pacientul respiră la o presiune care este constant superioară celei ambientale. Acest mod de ventilație este rareori folosit ca sursă primară de suport ventilator, dar este frecvent folosit la sfârșitul unei încercări de a vedea dacă pacientul suportă detubarea.

Combinarea modului PEEP cu alte metode de ventilație asigură o presiune pozitivă la sfârșitul expirului. (Fig. 23-3). Acest lucru crește capacitatea reziduală de rezervă și permite multor alveole și căi respiratorii mici, care altfel s-ar fi închis la sfârșitul expirului, să rămână deschise PEEP este indicată în stări cu afectare infiltrativă difuză pulmonară care conduc la hipoxemie și complianță scăzută.

PSV a fost introdus inițial pentru a scădea efortul respirației spontane în modul SIMV. Cu PSV, atunci când pacientul inhalează, ventilatorul ajustează automat debitul astfel încât să asigure și să mențină o presiune suportivă inspiratorie predeterminată. (vezi Fig. 23-3). Faza inspiratorie se încheie după ce se atinge un anumit nivel minim al debitului inspirator, oricând se detectează presiune excesivă în căile aeriene, sau după un anumit interval de timp. PSV poate fi folosită singură sau împreună cu SIMV. PSV compensează impedanțele inevitabile ale circuitului ventilator și ale tubului endotraheal. Cel mai frecvent este folosită în cursul fazei de pregătire a incitării ventilației mecanice.

Majoritatea complicațiilor intubării endotraheale pot fi împărțite în cele care rezultă din însăși plasarea endotraheală a tubului și în cele care rezultă din intubarea prelungită. În cursul intubării inițiale, riscurile includ înghițirea dinților, leziuni faringiene, aspirare, intubarea ramurii bronșice principale drepte, intubație esofagiană și spasmul laringian. Intubația prelungită poate duce la ulcerații ale buzei sau nasului, traume laringiene, sinuzită paranazală, și stenoză traheală. De aceea, în majoritatea spitalelor, pacienților care necesită mai mult de 21 de zile de intubare li se face de obicei traheostomie.

Traheea și bronșiile principale, practic ale tuturor pacienților din secțiile de terapie intensivă care sunt intubați, vor fi colonizate cu organisme patogene în primele 48 ore. La un număr mare de pacienți, această colonizare progresează către boală, manifestată ca sinuzită paranazală, bronșită purulentă sau pneumonie. În majoritatea cazurilor este vorba de un germen gram negativ, dar *Staphylococcus aureus* este de asemenea un germen frecvent întâlnit.

Presiunea pozitivă necesară umflării plămânului în cursul ventilării mecanice poate avea complicații. Barotrauma se referă la ruperea sacilor alveolari urmată de acumularea de aer în spațiul pleural sau mediastin. Pneumotoraxul care rezultă necesită aproape întotdeauna instalarea unui tub de dren pleural. Aerul care pătrunde în mediastin poate ascensiona în țesuturile moi ale gâtului ducând la emfizem subcutanat, care poate fi extensiv, cu aerul care migrează prin țesuturile moi spre cap sau în jos spre abdomen. Când se oprește scurgerea de aer, acesta se va rezorbi treptat nenecesitând altă intervenție.

Ventilația în presiune pozitivă poate duce de asemenea la scăderea debitului cardiac. Acest lucru se întâmplă prin scăderea întoarcerii venoase ceea ce scade umplerea diastolică. Această problemă poate fi contracarată prin asocierea PEEP.

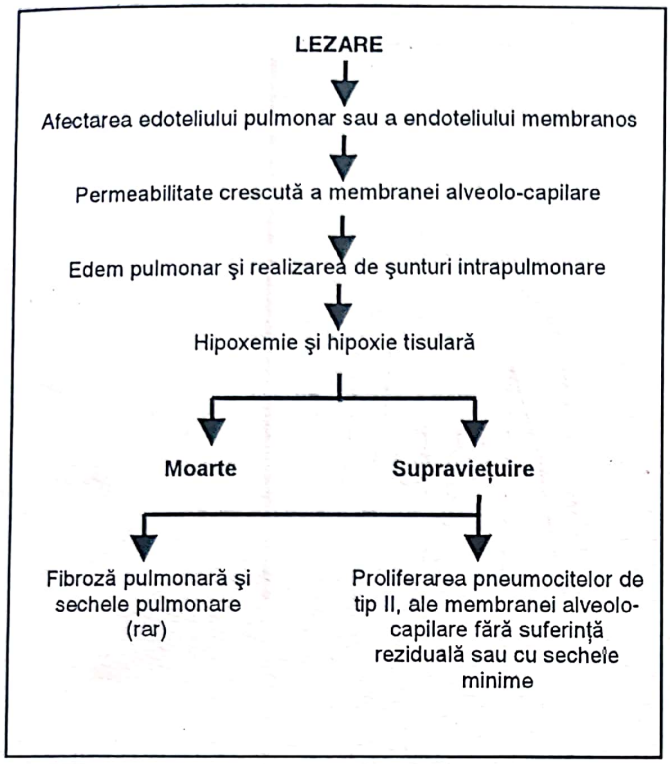


Figura 23-4

Patogenia şi evoluţia sindromului de detresă respiratorie al adultului ARDS.

SINDROMUL DE INSUFICIENŢĂ ORGANICĂ MULTIPLĂ, RĂSPUNSUL INFLAMATOR SISTEMIC, SEPSIS ŞI SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE AL ADULTULUI.

Sindromul de insuficienţă organică multiplă (multiple organ dysfunction syndrome MODS) se defineşte ca fiind prezenţa de funcţii organice alterate la un pacient cu suferinţă acută la care nu mai poate fi susţinută homeostazia fără intervenţie. MODS este un proces sistemic în care microvascularizaţia este locul principal al leziunii. MODS poate fi primar (rezultând în urma unei suferinţe bine definite) sau secundar (rezultatul unui răspuns al gazdei la o afectare). Răspunsul gazdei care conduce la MODS secundar se numeşte sindromul răspunsului inflamator sistemic (systemic inflamatory response syndrome SIRS). Răspunsul se manifestă prin 2 sau mai multe din condiţiile următoare : (1) temperatură > 38^{0}C sau < 36^{0}C ; (2) frecvenţă cardiacă > 90 bătăi/min ; (3) frecvenţă respiratorie > 20/min sau $PaCO_2$ < 32 mm Hg; (4) numărul de leucocite sanghin > 12.000/mm^3, < 4000/mm^3 sau > 10% elemente imature.

Când apare SIRS ca răspuns la infecţie, pacientul are sindrom septic. Dovezile indică faptul că factorul de necroză tumorală α (TNF - α) este mediatorul răspunsului septic al gazdei care conduce la MODS. Citokinele (interleukinele 1; 2 şi 6) şi interferonul γ pot de asemenea contribui la dezvoltarea MODS.

Sindromul de detresă respiratorie al adultului (ARDS) apare atunci când se reunesc următoarele 3 criterii; (1) raportul PaO_2/FiO_2 este ≤ 200, (2) pe o radiografie pulmonară de faţă sunt prezente infiltrate pulmonare bilaterale şi (3) presiunea blocată în artera pulmonară este ≤ 18. ARDS poate apare ca urmare a lezării directe pulmonare (de exemplu, ca urmare a aspirării de conţinut gastric acid sau unei pneumonii virale) sau ca parte a MODS; este cel mai evident atunci când este afectat plămânul. ARDS apare când este lezat endoteliul capilar pulmonar. Acest fapt duce la creşterea permeabilităţii membranei alveolocapilare, ceea ce duce la apariţia edemului pulmonar necardiogen. Pe măsură ce spaţiile aeriene se umplu cu lichid, se deteriorează schimburile gazoase şi proprietăţile mecanice pulmonare.

Tratamentul MODS, SIRS, sepsisului şi ARDS trebuie să se focalizeze asupra procesului patologic aflat la bază. Terapia suportivă pentru organele care devin ineficiente se aplică frecvent. Administrarea precoce de antibiotice adecvate este crucială în sepsis, dar nu este indicată la pacienţii cu ARDS după aspiraţia de conţinut gastric. Aproape toţi pacienţii cu ARDS necesită ventilaţie mecanică.

BIBLIOGRAFIE

Bone RC: Acute respiratory failure: Definition and overview. *In* Bone RC, Dantzker DR, George RB, Natthay RA, Reynolds HY (eds.): Pulmonary and Critical Care Medicine. St. Louis, Mosby, 1994.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1644-1655.

Gluck E, Eubanks DH: Mechanical ventilation. *In* Parillo JE, Bone RC (eds.): Critical Care Medicine, Principles of Diagnosis and Management. St. Louis, Mosby, 1995.

Kollef MH, Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1995; 332:22-37.

Kumar A, Parillo JE: Shock: Classification, pathophysiology and approach to management. *In* Parillo JE, Bone RC (eds.): Critical Care Medicine, Principles of Diagnosis and Management. St. Louis, Mosby, 1995.

Ognibenn FP: Arterial blood gases. *In* Parillo JE (ed.): Current Therapy in Critical Care Medicine. 2nd ed. Philadelphia, BC Decker, 1991.

Wibbald WJ, Maring CM: The multiple organ dysfunction syndrome. *In* Bone RC, Dantzker DR, George RB, Natthay RA, Reynolds HY (eds.): Pulmonary and Critical Care Medicine. St. Louis, Mosby, 1994.

Bolile renale

Secțiunea IV

24

Elemente de anatomie şi fiziologie renală

ELEMENTE DE ANATOMIE RENALĂ

La om, rinichii sunt localizaţi în spaţiul retroperitoneal între ultimele vertebre toracice şi primele vertebre lombare. Fiecare rinichi al adultului, cântăreşte aproximativ 150 g şi măsoară 12/6/3 cm. Secţiunea sagitală la nivelul rinichiului indică două zone distincte (Figura 24-1A). Regiunea externă, corticală, are aproximativ 1 cm grosime. Regiunea internă este reprezentată de medulară, alcătuită din câteva structuri conice. Baza acestor structuri piramidale este localizată la joncţiunea corticomedulară, iar vârful se extinde spre hilul renal, ca papile. Fiecare papilă se deschide într-un calice minor; aceste calice comunică împreună cu calicele majore, formând pelvisul renal (bazinetul). Urina care se scurge de la papile este colectată în bazinet, trecând către vezica urinară prin uretere.

Sângele ajunge la fiecare rinichi printr-o arteră renală principală, care se desprinde din aortă (Figura 24-1B). Artera principală se divide de regulă în două ramuri segmentale principale, care la rândul lor se subdivid în artere lobare care se distribuie porţiunilor superioară, medie şi inferioară a rinichiului. Aceste vase se subdivid în continuare pe măsură ce pătrund în parenchimul renal şi dau naştere arterelor interlobare din cortexul renal. Cele mai mici artere dau naştere, la nivelul joncţiunii corticomedulare, unor ramuri perpendiculare, arterele arcuate. Arterele interlobulare, care iau naştere din arterele arcuate, pătrund în corticală. Capilarele glomerulare primesc sânge prin arteriolele interlobulare terminale. Patul capilar glomerular este drenat de un al doilea vas muscular, arteriola eferentă. Aceste arteriole părăsesc glomerulul, dând naştere unei reţele vasculare care înconjură structurile tubulare din medulară. Reţeaua, denumită vasa recta, include capilarele care se varsă în venule. Drenajul venos al rinichiului este realizat de venele interlobulare, arcuate, lobare şi, în final, de venele renale. Fiecare venă renală se varsă în vena cavă inferioară. Rinichii au o bogată inervaţie simpatică. Terminaţiile nervoase simpatice sunt prezente la nivelul vaselor renale, tubilor şi aparatului juxtaglomerular (JG). Stimularea sistemului nervos simpatic determină eliberarea de renină din celulele JG, rezultând producerea de angiotensină şi aldosteron. Deşi sistemul nervos simpatic nu pare să joace un rol major în reglarea zilnică a ratei de filtrare glomerulară, el devine important în stările patologice.

Histologic, rinichiul este format dintr-o unitate structurală de bază, denumită nefron (Figura 24-2). Fiecare rinichi uman conţine aproximativ 1 milion de nefroni. Nefronul este alcătuit din două componente majore: un element de filtrare format dintr-o reţea de capilare (glomerulul) şi o structură tubulară. Tubul conţine câteva segmente distincte anatomic şi funcţional.

Glomerulul

Glomerulul (Figura 24-3) este o inedită reţea de capilare, suspendată între arteriolele aferentă şi eferentă, inclusă într-o structură epitelială (capsula Bowman). Capilarele formează structuri lobulare sau ghemuri.

Componentele peretului capilar glomerular sunt următoarele:

1. Celulele endoteliale: aceste celule bordează lumenul capilarului, fiind fenestrate cu pori. Cunoscându-se interacţiunea celulelor endoteliale de la nivelul altor paturi vasculare, se pare că celulele endoteliale au un rol important în patofiziologia glomerulară.
2. Membrana bazală glomerulară: celulele epiteliale glomerulare şi celulele mezangiale par a fi importante în menţinerea integrităţii membranei bazale glomerulare. Membrana bazală glomerulară, un strat de gel hidratat alcătuit din glicoproteine şi fibrile de colagen, este principala barieră în filtrarea proteinelor plasmatice. Are rol de filtru datorită dimensiunilor porilor şi încărcăturii electrice negative, astfel încât, la aceeaşi dimensiune a moleculelor, particulele încărcate electric negativ sunt filtrate mai greu decât cele încărcate electric pozitiv. Deşi cei mai mari pori din membrana bazală glomerulară au un diametru de 80 Å, albumina care are 60 Å, nu va fi filtrată, datorită încărcăturii electrice negative.
3. Celulele epiteliale: celulele epiteliului visceral prezintă procese pediculate, care se extind peste membrana bazală. Aceste celule au de asemenea încărcătură electrică negativă a suprafeţei, datorită prezenţei de sialoproteine, contribuind astfel la formarea barierei de filtrare. Există argumente care sugerează că celulele epiteliale glomerulare reprezintă sediul major al leziunilor în diverse

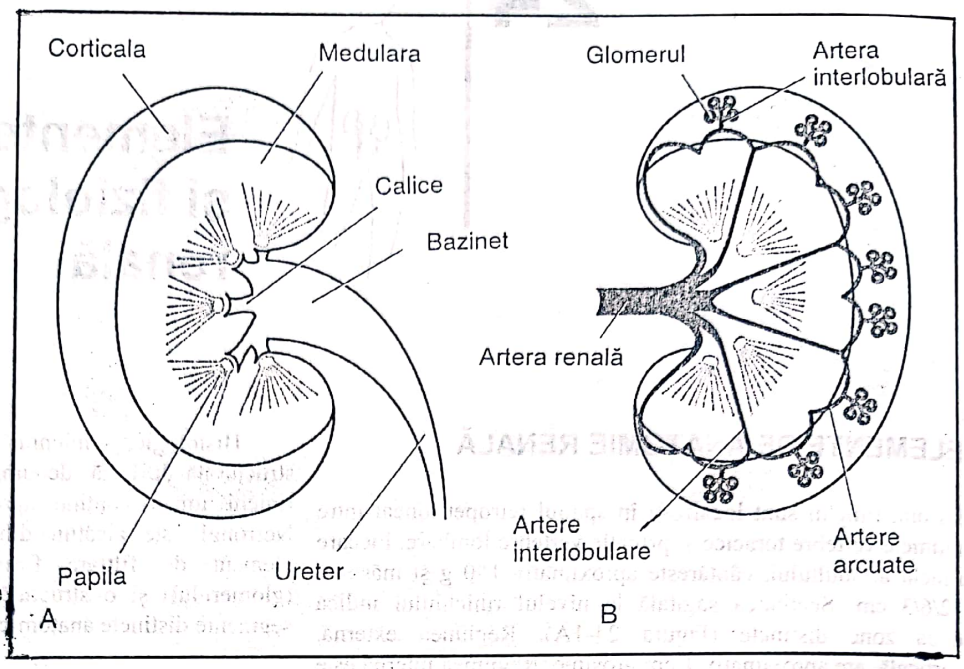


Figura 24-1

Structura renală. Structurile colectoare urinare sunt reprezentate în imaginea A, iar cele vasculare în imaginea B

glomerulopatii noninflamatorii. Bariera creată de aceste trei straturi, permite pătrunderea liberă a apei şi substanţelor cu greutate moleculară mică în spaţiul urinar, cu excluderea totală a trecerii celulelor şi proteinelor cu greutate moleculară mare.

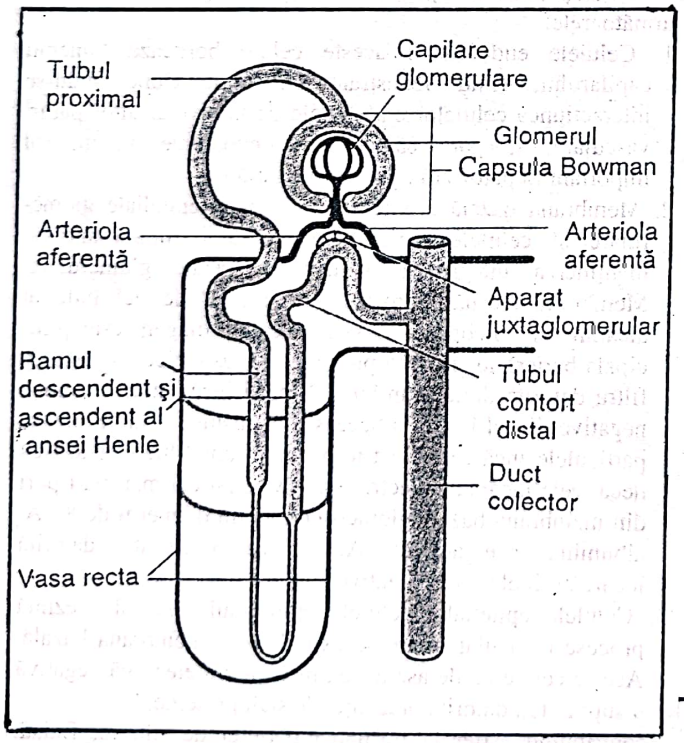


Figura 24-2

Nefronul cu structurile vasculare elementare. Capilarele glomerulare provin din arteriola aferentă şi drenează în arteriola eferentă. Sângele trece apoi în vasa recta şi se reîntoarce în circulaţia venoasă.

4. Mezangiul: ghemul de capilare glomerulare, suspendat în interiorul capsulei Bowman, este susţinut de o reţea denumită mezangiu. Celulele mezangiale sunt incluse într-o matrice de material fibrilar omogen, conţinând mucopolizaharide şi glicoproteine. Nu există membrană bazală între endoteliul capilar şi celulele mezangiale. Acest aranjament permite pătrunderea uşoară a produşilor plasmatici şi interacţiunea cu celulele inflamatorii. Celulele mezangiale au elemente actinmiozinice în citoplasmă, care le conferă proprietăţi contractile; prin contracţia lor, celulele mezangiale modifică suprafaţa de filtrare, conducând la reducerea ratei de filtrare glomerulară. Celulele mezangiale au receptori pentru diverşi hormoni vasoconstrictori, ex. hormonul antidiuretic (ADH) şi angiotensina II (AII). Astfel, în plus faţă de efectul lor asupra fluxului sanguin renal, aceşti hormoni modifică rata de filtrare glomerulară prin intermediul contracţiei celulelor mezangiale. O altă funcţie importantă a celulelor mezangiale este producerea şi remodelarea matricei mezangiale, alcătuită din colagen şi glicoproteine. Ca răspuns la acţiunea factorilor de creştere ca TGF_{β} (transforming growth factor β) şi PDGF (platelet-derived growth factor), celulele mezangiale secretă matricea extracelulară. Acest proces conduce la îngroşarea membranei bazale glomerulare, şi este un factor important în patogenia diverselor boli glomerulare, în special în cele secundare diabetului zaharat. Celulele mezangiale au, de asemenea, proprietăţi fagocitare.

Tubul renal

Ultrafiltratul trece din glomerul în tubii renali. Porţiunea iniţială, tubul contort proximal, este localizat în corticală. Porţiunea dreaptă a tubului proximal pătrunde în medulară, continuându-se cu ansa Henle. Ansa formează o buclă, cu aspect de ac de păr, în medulară, reîntorcându-se

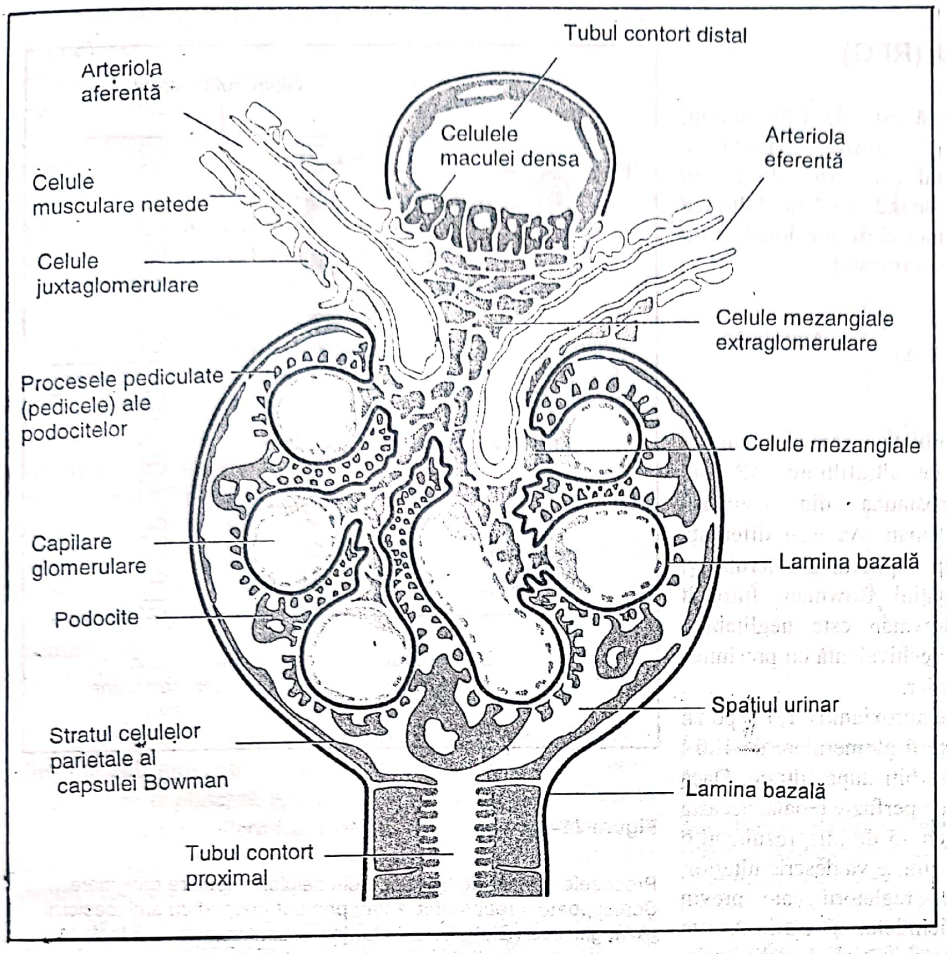


Figura 24-3

Reprezentarea schematică a glomerulului şi a structurilor asociate polului vascular (sus) şi polului urinar (jos) (nereprezentare la scară). Celulele mezangiale sunt în contact cu membrana bazală glomerulară. Celulele maculei densa din tubul distal sunt în contact cu celulele juxtaglomerulare ale arteriolei aferente şi cu celulele mezangiale extraglomerulare (Modificat după Kriz W, Jekai T: Aspecte morfologice ale funcţiei glomeru-lare. În Nephrology: Proceedings of the Tenth International Congress of nephrology. London, Bailliere-Tindall, 1987; cu permisiune).

spre corticală, cu formarea tubului distal. Tubii se reîntorc în medulară, ca ducte colectoare, vărsându-se în bazinet, la nivelul ductelor Bellini, localizate la vârful papilelor renale.

Aranjamentul structural al tubilor permite tubului distal să ajungă în vecinătatea polului vascular al glomerulului. Celulele tubului distal în această regiune sunt mai înalte şi mai numeroase. Această regiune distinctă a tubului distal este denumită macula densa şi împreună cu celulele din arteriola aferentă adiacentă creează o structură specializată, cunoscută ca aparat juxtaglomerular. Această structură este locul formării reninei şi este importantă în coordonarea funcţională dintre glomerul şi tub. Interstiţiul renal conţine limfatice şi nervi.

ELEMENTE DE FIZIOLOGIE RENALĂ

Rinichiul contribuie la homeostazia lichidelor organismului, prin excreţia excesului de apă şi săruri în urină. Acest lucru se realizează prin producerea ultrafiltratului, din sânge, la nivelul glomerulului. Lichidul din ultrafiltrat, din care lipsesc aproape în totalitate proteinele şi elementele celulare, trece prin diversele segmente tubulare, care absorb apa şi sărurile.

Fluxul sanguin renal (FSR)

Rinichii primesc aproximativ 20% din debitul cardiac, ceea ce reprezintă o rată a fluxului sanguin de aproximativ 1200 ml/min., sau o rată a fluxului plasmatic renal (FPR) de circa 600 ml/min. Debitul sanguin renal nu este proporţional cu consumul de oxigen; astfel numai 15% din sânge este distribuit către medulară, regiune cu consum mare de oxigen, datorită transportului activ de sodiu în ramura ascendentă a ansei Henle. Acest lucru explică susceptibilitatea ramurii groase ascedente la leziunile hipoxice din ischemia renală. Există o serie de hormoni circulanţi şi factori autocrini care modulează fluxul sanguin renal. (Tabelul 24-1).

Tabelul 24-1 Factori modulatori ai fluxului sanguin renal

Creşterea fluxului	Reducerea fluxului
Prostaglandine ($P_g I_2$, $P_g E_2$)	Tromboxani
Oxid nitric	Endoteline
Dopamina	Norepinefrină, epinefrină
Bradikinina	Leucotriene
Serotonina	Angiotensină I, II
Histamina	Adenozină
	Neuropeptid Y

Rata de filtrare glomerulară (RFG)

Rata de filtrare glomerulară normală este de 120 ml/min, aproximativ. Ca urmare, *fracția de filtrare*, definită ca procentul din fluxul plasmatic renal care este filtrat sau, exprimat matematic, RFG/FPR, este de 0,2 sau 20%. Filtrarea glomerulară este rezultanta netă a unor forțe presionale care deplasează lichidul prin peretele semipermeabil:

$$RFG = K_f (\Delta P - \Delta \pi)$$

Factorul K_f exprimă atât permeabilitatea peretului capilar glomerular cât și suprafața utilă de ultrafiltrare. ΔP este diferența dintre presiunea hidrostatică din capilarul glomerular și cea din capsula Bowman. $\Delta \pi$ este diferența dintre presiunea coloid oncotică din capilarul glomerular și presiunea coloid oncotică din spațiul Bowman. Întrucât presiunea oncotică din spațiul Bowman este neglijabilă, datorită absenței proteinelor, $\Delta \pi$ este echivalentă cu presiunea coloid oncotică din capilarul glomerular.

Volumul urinar obișnuit este de aproxiamtiv 1,5 L pe zi. Aceasta înseamnă că la o rată a filtrării glomerulare de 180 l pe zi, 178, 5 L de lichid sunt reabsorbiți după filtrare. Dacă există o creștere cu 25% a presiunii de perfuzie renală, aceasta poate conduce la o creștere a RFG cu 45 de litri, rezultând o diureză de 46,5 L pe zi. Totuși, așa cum se va descrie ulterior, la nivelul renal există mecanisme reglatorii care previn modificările majore ale balanței lichidelor și sării. Aceste reglări se produc atât la nivelul filtrării cât și al reabsorbției tubulare. Aceste mecanisme rămân operaționale și în rinichiul izolat, care își pierde contactul cu vascularizația și inervația, sugerând caracterul intrisec renal al adaptărilor.

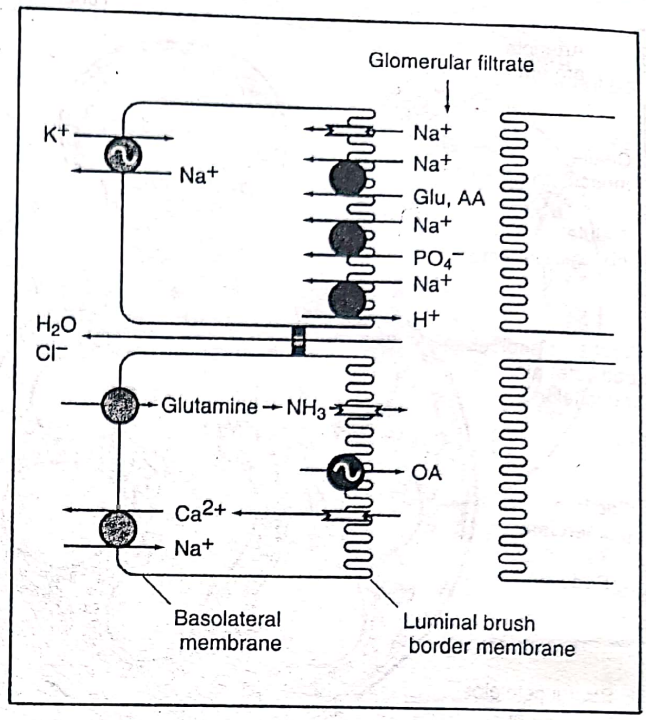


Figura 24-4

Procesele majore de transport din celulele tubulare proximale. Sodiul poate fi reabsorbit izolat; prin cotransport cu aminoacicizii (AA), glucoza (Glu) sau substanțele anionice, cum ar fi fosfatul; prin schimb cu ionii de hidrogen. În nefronul proximal se reabsoarbe calciul, se secretă acizii organici (AO) și se formează amoniacul, important în secreția hidrogen ionilor la nivelul nefronului distal. Reabsorbția apei și clorului se face în principal pe căi paracelulare.

Autoreglarea FSR și RFG

FSR și RFG se mențin constante, în condițiile unei variații largi a valorilor presiunii arteriale, între 70și 180 mm Hg. Mecanismele implicate sunt următoarele:

1. Feedback tubulo-glomerular: ca răspuns la creșterea presiunii arteriale, inițial crește RFG, conducând la creșterea concentrației de clorură de sodiu care ajunge la nivelul maculei densa din tubul distal. Macula densa detectează și transmite semnale către arteriola aferentă, rezultând vasoconstricție renala. În plus, apare o reducere a eliberării de renină din aparatul J.G.
   Răspunsul opus, apare în condiții de reducere a RFG și a concentrației de clorură de sodiu la nivelul maculei densa. Aceste modificări, protejează și mențin fluxul sanguin renal și rata filtrării glomerulare în limite relativ constante, în condiții de variații largi de presiuni arteriale sistemice.

2. Teoria miogenică: modificările presiunii de perfuzie renală determină direct, sau prin mediere dependentă de presiune sau flux, eliberarea de factori vasoactivi din endoteliul arteriolar, având drept consecință menținerea constantă a presiunii de perfuzie glomerulară.

3. Echilibrul glomerulo-tubular: acest mecanism este operațional la nivelul tubului proximal, prin el explicându-se menținerea constantă a ratei absorbției proximale, la aproximativ 60%, în condiții de variație a RFG. Echilibrul este modulat de modificările volumului circulant efectiv. În termeni empirici, această modulare include creșterea sau scăderea echilibrului glomerulo-tubular în stările de hipo și hipervolemie. Aceste modificări se produc fără variații ale RFG. Variațiile volumului circulant efectiv, prin alternarea echilibrului glomerulo-tubular, au un efect puternic asupra cantității de lichid care ajunge la ansa Henle.

Tubul proximal

Funcția principală a tubului proximal este reabsorbția izoosmotică a ultrafiltratului. Sodiul este cel mai important component al filtratului glomerular, multe din procesele de transport din tubul proximal implicând transportul sodiului (Figura 24-4)

Reabsorbţia majoritară a sodiului din tubul proximal implică mecanisme de transport activ. Sodiul este pompat din celula tubulară, prin membrana bazolaterală, de către ATP-aza Na-K-dependentă, generându-se astfel un gradient electrochimic care ajută la deplasarea sodiului prin membrana luminală. În general, deplasarea sodiului prin membrana luminală, este combinată cu mişcarea altor substanţe. Un mecanism de contratransport, care implică hidrogen ionii (H^+) determină reabsorbţia celei mai mari părţi din bicarbonatul filtrat. Absorbţia glucozei şi aminoacizilor implică cotransportul cu sodiul.

Reabsorbţia fosfatului în acest segment este cuplată cu absorbţia activă a sodiului. Calciul se absoarbe în paralel cu sodiul în tubul proximal. Alţi electroliţi se absorb în tubul proximal prin mecanisme necorelate cu transportul sodiului. Majoritatea potasiului filtrat se reabsoarbe în acest segment. În porţiunea dreaptă a tubului proximal, se secretă acizi organici, cum ar fi acidul uric şi unele medicamente, cum ar fi penicilina. Majoritatea diureticelor sunt de asemenea secretate în acest segment de nefron. Secreţia este importantă pentru eficacitatea acestor compuşi, întrucât activitatea lor este mediată prin efectul asupra mecanismelor de transport luminal a soluţiilor. În tubul proximal se produce de asemenea secreţia de amoniac, treaptă importantă în excreţia renală de acizi.

Îndepărtarea soluţiilor, în principal a sărurilor de sodiu, din filtratul glomerular, generează un gradient osmotic discret, care deplasează apa din lumenul tubului proximal în spaţiul peritubular. Permeabilitatea pentru apă fiind crescută în acest segment, gradientul osmotic redus este suficient pentru producerea absorbţiei izotonice proximale a apei.

Reabsorbţia apei şi soluţiilor din tubul proximal este influenţată de asemenea de forţele fizice peritubulare. De exemplu, o presiune hidrostatică crescută în capilarele peritubulare, împiedică reabsorbţia apei şi sodiului din tubul proximal; o presiune coloid oncotică crescută în capilarele peritubulare favorizează absorbţia apei şi electroliţilor din tubul proximal. Presiunea oncotică din capilarele peritubulare este determinată în principal de fracţie de filtrare, iar presiunea hidrostatică din capilarul peritubular este determinată de presiunea hidrostatică din capilarul glomerular.

Ansa Henle

Ansa Henle începe la nivelul corticomedular ca ram subţire descendent, continuă după realizarea unei bucle în ac de păr, ca ram subţire ascendent, devine ram gros, ascendent în medulara externă, şi se sfârşeşte în macula densa, la nivelul glomerulului din care îşi are originea. Fiecare segment al ansei are permeabilităţi diferite pentru clorura de sodiu şi apă, absorbindu-se aproximativ 15% din volumul ultrafiltratului izoosmotic şi 25% din cantitatea de clorură de sodiu. Această absorbţie diferenţiată transformă lichidul izotonic care pătrunde din tubul proximal într-un lichid diluat care va intra în tubul distal. (Fig. 24-5).

Absorbţia pasivă a apei în ramul descendent şi absorbţia sării în ramul subţire ascendent al ansei se produce ca urmare a permeabilităţii selective a acestor segmente. În ramul gros

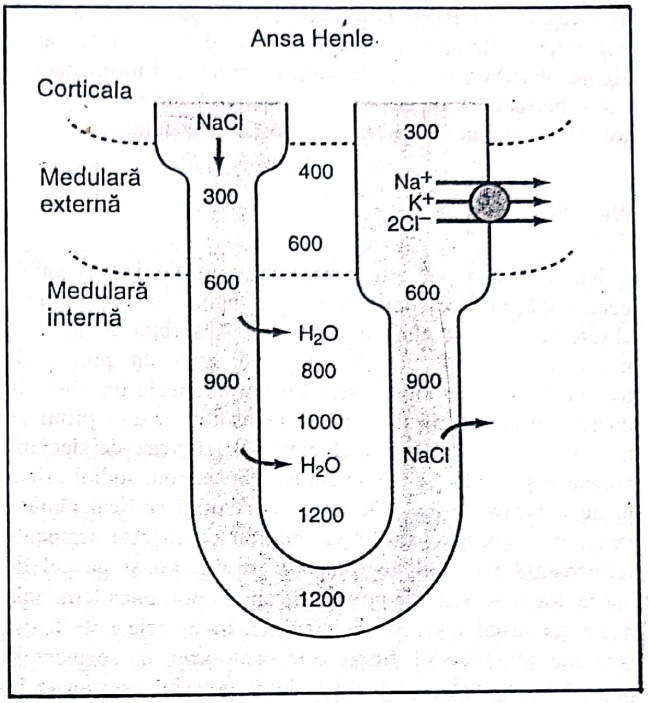


Figura 24-5

Ansa Henle este responsabilă pentru absorbţia adiţională a filtratului. Apa este absorbită în ramul descendent, impermeabil pentru soluţi. Hipertonicitatea interstiţiului medular, realizată prin transportul soluţilor din ramul ascendent impermeabil pentru apă;facilitează absorbţia apei din ramul descendent. Interstiţiul hiperosmolar generează gradientele de concentraţie necesare concentrării urinii în ductul colector. Osmolarităţile relative ale lichidiului tubular şi ale interstiţiului sunt reprezentate prin numere.

ascendent clorura de sodiu se absoarbe ca urmare a unui proces activ, energo-dependent. În mod specific, transportul luminal implică participarea unui cotransport $Na^+/Ka^+/2Cl^-$, inhibat de către furosemid. Întrucât acest segment este impermeabil pentru apă, lichidul luminal care părăseşte ramul gros ascendent al ansei este hipoton în raport cu plasma, prin absorbţie activă a sării, etapă vitală în procesul de diluţie al urinii. Pătrunderea clorurii de sodiu în interstiţiul medular este etapa iniţială în declanşarea procesului de multiplicare care induce şi menţine hipertonia interstiţiului, necesară reabsorbţiei apei din ramul descendent subţire şi din ductele colectoare în timpul antidiurezei.

Aranjamentul în "ac de păr" şi fluxul în contracurent al ansei reduce travaliul necesar menţinerii osmolalităţii papilare la 1200 mOsm/kg H_2O, comparativ cu o osmolalitate de 300 mOsm/kg H_2O în corticală. O organizare similară a vasa recta permite clorurii de sodiu absorbţia din ansa Henle şi ureei absorbite din ductele colectoare papilare să fie reţinute în interstiţiu, cu creşterea concentraţiei lor locale. Integritatea acestor relaţii anatomice este esenţială pentru menţinerea capacităţii de concentrare a rinichiului.

O mare parte din absorbţia calciului se produce de asemenea la nivelul ansei Henle. Absorbţia calciului în portiunea medulară a ramurii groase ascendente variază în funcţie de magnitudinea potenţialului pozitiv luminal

transepitelial, care acompaniază absorbția activă a sării şi nu este reglată de PTH. Din contră, PTH stimulează rata de absorbție a calciului în ramul gros ascendent cortical al ansei Henle, absorbția sodiului la acest nivel nefiind influențată de acest hormon. Ramul gros ascendent al ansei Henle este totodată sediul major de reabsorbție a magneziului.

Nefronul distal

Tubul distal convolut este o structură corticală, impermeabilă pentru apă, în care continuă diluarea lichidului luminal prin absorbția activă a clorurii de sodiu. Absorbția sodiului în nefronul distal are loc în principal printr-un proces de transport cuplat cu clorul, sensibil la diureticele tiazidice. În ductul colector cortical se poate reabsorbi sodiul printr-un proces influențat de mineralocorticoizi. În caz de depleție volemică şi producție maximală de aldoseteron, sodiul urinar poate fi virtual absent. Deoarece interstițiul cortical rămâne izotonic cu plasma, absorbția sodiului din aceste segmente influențează procesul de diluție al urinii, nu şi pe cel de concentrare. Secreția de potasiu începe în porțiunea terminală a tubului distal convolut şi continuă în ductele colectoare. Aproape tot potasiul filtrat este reabsorbit în segmentele proximale ale nefronului, astfel încât potasiul care apare în urină este rezultatul procesului de secreție distală. Secreția de potasiu are loc prin difuzia cationului intracelular către lumenul tubular, conform gradientului de concentrație şi electric. Celulele principale din ductele colectoare reprezintă sediul major la secreției de potasiu (Fig. 24-6). ATP-aza Na^+/K^+ bazolaterală stabileşte gradientul de concentrație prin menținerea unei concentrații crescute a potasiului intracelular. Potasiul este apoi secretat în lumenul tubular conform gradientului de concentrație, prin canalele de potasiu. Deşi o parte din potasiu poate reintra prin membrana bazolaterală, există doi factori care favorizează deplasarea sa către lichidul intraluminal. În primul rând, concentrația potasiului din lumen este redusă. Creşterea fluxului tubular distal menține concentrația redusă a potasiului intraluminal, stimulând astfel secreția de potasiu. În al doilea rând, celulele principale au de asemenea canale de sodiu la polul apical, care realizează reabsorbția sodiului din lumenul tubular. Aceasta conduce la generarea unui potențial electric negativ în lumenul tubular care favorizează deplasarea potasiului din celulă în lumen. Aldosteronul stimulează secreția de potasiu prin creşterea activității ATP-azei Na^+/K^+ bazolaterale şi prin creşterea permeabilității membranei luminale celulare pentru sodiu.

Secreția de protoni în nefronul distal permite absorbția oricărei cantități de bicarbonat prezente în aceste segmente, completând astfel recuperarea bicarbonatului filtrat. Cu toate acestea, contribuția majoră a nefronului distal în menținerea homeostazei acido-bazice este reprezentată de generarea de bicarbonat nou, proces mediat prin secreția de protoni în lichidul tubular de o ATP-ază de protoni. H^+ secretați pot fi tamponați de către fosfați sau excretați ca ioni de amoniu. Procesul secretor din ductele colectoare generează o concentrație intraluminală de H^+ liberi de 1000 ori mai mare decât cea din sânge. Procesul secretor permite producerea intracelulară de bicarbonat, care va fi transportat în sânge pentru a înlocui bicarbonatul consumat în timpul procesului

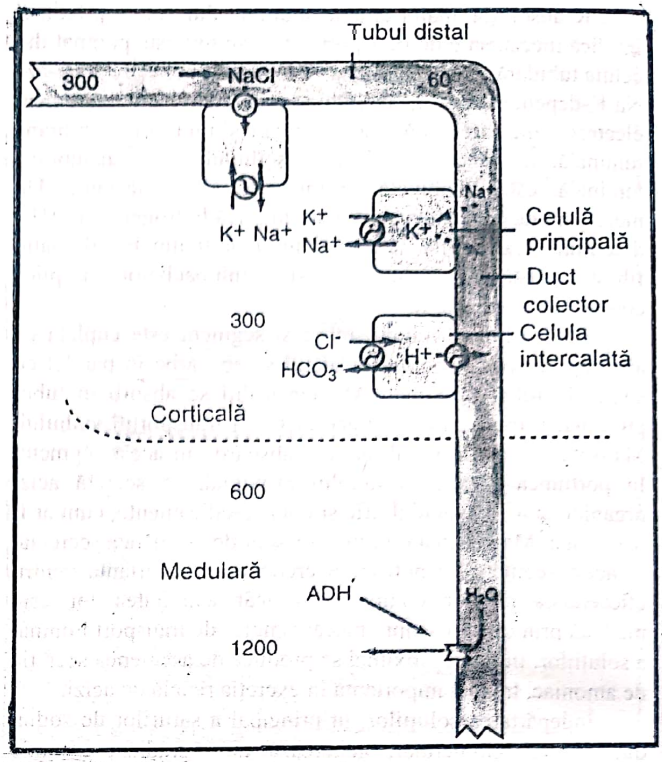


Figura 24-6

Nefronul distal este responsabil pentru ajustarea finală a concentrației constituenților urinari. Absorbția soluților în segmentele corticale, impermeabile pentru apă, conduce la diluarea urinii. În segmentele colectoare corticale secretă potasiu şi hidrogen ioni. Ductul colector medular reprezintă locul de concentrare al urinii, prin absorbția apei prin membranele permeabilizate de hormonul antidiuretic (HAD), conform gradientului de concentrație creat între lumenul tubular şi compartimentul interstițial hiperton.

de tamponare a acizilor nevolatili. Noua cantitate de bicarbonat adăugată lichidelor organismului este egală cu producția zilnică de H^+ generată din proteinele alimentare, fiind aproximativ 1 mEq/kg corp/zi. Aceiaşi factori care influențează rata secreției distale de potasiu-şi anume, concentrația de sodiu intraluminală şi prezența aldosteronului-induc de asemenea secreția de H^+ în tubul distal.

Ductele colectoare (cortical, medular şi papilar) reprezintă locul principal de acțiune al ADH. Ele au o permeabilitate minimă pentru apă în absența ADH şi, în aceste circumstanțe, lichidul hipoton (50-100 mOsm/kg H_2O) din tubul distal este eliminat nemodificat în urină. Când ADH este prezent, apa traversează uşor peretele tubular, tonicitatea lichidului tubular apropiindu-se de cea a interstițiului, la orice nivel. Capacitatea maximă de concentrație a urinii depinde astfel de disponibilitatea ADH şi de gradul de hipertonicitate al medularei generat prin absorbția clorurii de sodiu la nivelul ramurii groase ascendente a ansei Henle, cu reținerea sării şi ureei în interstițiu. Prostaglandinele renale intrinseci inhibă reabsorbția distală a apei prin câteva mecanisme, inclusiv prin antagonizarea acțiunii ADH la nivelul ductelor colectoare. Ca urmare, antiinflamatoarele non-steroidiene, prin blocarea prostaglandinelor, împiedică excreția renală a apei.

Tabel 24-2 Funcţiile homeostazice ale rinichiului

Funcţia	Mecanismul	Elementele influenţate
Excreţia produşilor de catabolism	Filtrare glomerulară	Uree, creatinină
	Secreţia tubulară	Urat, lactat, medicamente (diuretice)
	Catabolism tubular	Hormoni hipofizari, insulină
Balanţa electrolitică	Absorbţie tubulară a NaCl	Statusul volemic, balanţa osmolară
	Secreţie tubulară de K^+	Concentraţia de potasiu
	Secreţie tubulară de H^+	Echilibrul acido-bazic
		Balanţa osmolară
	Absorbţie tubulară a apei	Homeostazia Ca, fosfat, Mg
	Transport tubular de Ca, fosfat, Mg	
Reglare hormonală	Producţia de eritroproteină	Masa de hematii
	Activitatea vitaminei D	Homeostazia calciului
Reglarea presiunii arteriale	Modificarea excreţiei de sodiu	Volumul extracelular
	Producţia de renină	Rezistenţa vasculară
Homeostazia glucozei	Gluconeogeneza	Menţine aportul de glucoză în caz de înfometare prelungită

Ca=calciu; Mg=magneziu; NaCl=clorură de sodiu

FUNCŢIILE HOMEOSTAZICE ALE RINICHIULUI (Tabel 24-2)

Reglarea balanţei hidro-electrolitice şi acido-bazice

Rinichiul este responsabil pentru eliminarea excesului de lichide şi soluţi ingeraţi. Cele mai frecvente anomalii ale balanţei hidro-electrolitice se referă la tulburările homeostaziei sodiului, potasiului, apei şi echilibrului acido-bazic. Contribuţia rinichiului la producerea acestor anomalii este discutată pe larg în capitolul 26.

Rinichiul are de asemenea un rol major în menţinerea echilibrului altor electroliţi. Reabsorbţia de calciu din ultrafiltratul glomerular ajută la reglarea balanţei calciului în organism. Cea mai mare parte a calciului filtrat (aproximativ 60%) este reabsorbţia în tubul proximal, în paralel cu sodiul. Factorii care influenţează reabsorbţia tubulară proximală fracţională, vor modifica şi excreţia de calciu. PTH, prin acţiunea sa pe ramul gros ascendent cortical al ansei Henle şi pe tubul distal convolut, creşte reabsorbţia de calciu.

În caz de hipocalcemie, PTH seric creşte iar conservarea renală a calciului filtrat este maximă. Concomitent, când concentratia calciului seric creşte, PTH este supresat iar absorbţia tubulară renală a calciului scade. Din păcate, stările de hipercalcemie determină frecvent depleţie volemică, care stimulează conservarea sodiului şi calciului de către nefron. Hipercalcemia determină totodată reducerea RFG, care limitează în continuare excreţia urinară a calciului. Magneziul este absorbit în tubul proximal într-un procent mai redus decât sodiul. Majoritatea absorbţiei magneziului se produce în ansa Henle. Reducerea absorbţiei tubulare proximale fracţionale (expansiunea lichidelor extracelulare) şi reducerea absorbţiei de clorură de sodiu în ansa Henle (diuretice) cresc excreţia magneziului. Pierderile renale de magneziu reprezintă o cauză frecventă de hipomagneziemie, în timp ce hipermagneziemia este aproape întotdeauna consecinţa diminuării severe a RFG.

Excreţia produşilor de catabolism

Rinichiul este responsabil pentru eliminarea produşilor azotaţi, rezultaţi din catabolismul proteinelor. Acest lucru se realizează în primul rând prin filtrare la nivel glomerular. Deoarece nevoile de homeostazie implică menţinerea la un nivel redus a concentratiei acestor produşi, este necesară formarea unor cantităţi mari de ultrafiltrat pentru excreţia în întregime a acestor substanţe. Rata zilnică a filtrării glomerulare de 180 de litri face acest lucru posbil.

Un al doilea mecanism de pătrundere a soluţiilor în urină este secreţia tubulară. Acizii organici (cum ar fi uratul, lactatul) şi bazele organice (cum ar fi creatinina) sunt excretaţi în acest mod. Procesul secretor este calea majoră de eliminare a substanţelor legate de proteine. Un mare număr de medicamente, incluzând antibioticele şi diureticele, sunt excretate prin acest mecanism.

Rinichiul contribuie la degradarea metabolică a unor hormoni peptidici, incluzând majoritatea hormonilor hipofizari, glucagonul şi insulina. Acesta se realizează prin filtrarea substanţelor la nivel glomerular şi catabolizarea lor la nivelul celulelor tubulare renale. Reducerea catabolismului renal al insulinei, la diabeticii cu insuficienţă renală, determină prelungirea în timp a efectelor insulinei exogene.

Reglarea presiunii arteriale

S-a considerat că rinichiul are un rol major în geneza hipertensiunii arteriale. În unele forme de hipertensiune esenţială, defectul primar poate fi o tulburare a excreţiei renale a sodiului, conducând la expansiunea volumului intravascular. Factorii natriuretici eliberaţi ca răspuns la retenţia de sodiu, vor determina vasoconstricţie şi hipertensiune. Presiunea arterială este în continuare modulată de eliberarea de renină, care induce producerea de AII.

Reglarea hormonală renală

Rinichiul este locul major de producere al *eritropoietinei*. Acest hormon este o proteină înalt glicozilată de 39.000 daltoni. Este produsă în cortexul renal, fie de către celulele din capilarele peritubulare fie de către fibroblaştii peritubulari.

Eritropoietina creşte în cazurile de reducere a oxigenării tisulare. Acest lucru poate apare în caz de hipoxemie cronică, cum ar fi la persoanele care locuiesc la altitudini mari, sau la pacienții cu boli pulmonare cronice, fie ca rezultat al reducerii capacității de transport al oxigenului de către sânge, aşa cum se întâmplă la pacienții anemici.

Rinichiul contribuie la menținerea homeostaziei calciului, nu numai prin reglarea directă a excreției, dar şi prin influențarea producției hormonale. *Vitamina D* necesită două hodroxilări în vivo pentru a deveni hormonul potent care reglează absorbția intestinală a calciului. După hidroxilarea de la nivelul ficatului, în poziția 25, celulele tubulare proximale renale realizează o a doua hidroxilare în poziția 1 sau 24 a moleculei. Această etapă de hidroxilare este controlată şi stimulată de către PTH şi de nivelurile scăzute de fosfat.

Aşa cum s-a menționat anterior, celulele JG produc şi secretă renină. Renina promovează formarea de AII, cu efect potent vasoconstrictor şi de stimulare a secreției de aldosteron. Aldosteronul stimulează absorbția renală a sodiului şi excreția potasiului şi a hidrogen ionilor.

Homeostazia glucozei

Rinichiul participă la reglarea nivelului plasmatic al glucozei prin capacitatea sa de a sintetiza glucoza pe calea gluconeogenezei. Lactatul, piruvatul şi aminoacizii sunt utilizați de către rinichi pentru gluconeogeneză. Această funcție devine importantă în stările de înfometare prelungită, situație în care până la 40% din glucoza plasmatică va fi produsă în rinichi. La pacienții cu disfuncție renală severă, în plus față de reducerea clearance-ului şi degradării insulinii, absența căii gluconeogenetice, contribuie la apariția hipoglicemiei.

BIBLIOGRAFIE

Guyton AC, Hall JE: Urine formation by the kidney: Glomerular filtration, renal blood flow, and their control. *In* Guyton AC, Hall JE (eds.): Textbook of Medical Physiology. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 315-330.

Klahr: Structure and function of the kidneys. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 482-492.

Tisher CC, Madsen KM: Anatomy of the kidney. In Brenner BM, Rector FC Jr (eds.): The Kidney, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 3-75.

25

Abordarea pacientului cu boală renală

Acest capitol conține trei mari secțiuni: (1) evaluarea clinică a pacientului cu boală renală şi implicit a funcției renale; (2) sindroamele renale majore; şi (3) explorarea imagistică a tractului urinar, în care se descriu testele radiologice utile în aprecierea funcției şi structurii renale.

EVALUAREA CLINICĂ A PACIENTULUI CU BOALĂ RENALĂ

Anamneza şi examenul fizic

Pacienții cu boală renală pot fi asimptomatici, sau pot prezenta simptome nespecifice ca oboseala, stare de rău general sau inapetență, nefiind rare situațiile când pacienții se prezintă cu boală renală avansată. Simptomele specifice pot include durerile lombare, edemele, poliuria, nocturia, hematuria, sau urinile închise la culoare (aspect de "cola"). Este necesară obținerea elementelor anamnestice privind infecțiile recurente de tract urinar, de litiază renală sau prezența antecedentelor heredocolaterale de boală renală. Pacientul trebuie întrebat despre un eventual istoric de hipertensiune, artralgii, erupții cutanate, scăderea ponderală sau febră. Importante sunt datele despre un eventual consum de medicamente, în special antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) sau de droguri.

Examenul fizic poate arăta semne de boală sistemică responsabilă de afectarea renală. Examenul retinei poate sugera prezența diabetului, hipertensiunii arteriale, lupusului eritematos sistemic sau a endocarditei bacteriene. Este importantă şi examinarea tegumentelor pentru identificarea prezenței rash-ului, purpurei sau escoriațiilor, precum şi examinarea articulațiilor pentru depistarea semnelor de artrită. Tuşeul rectal şi examinarea ginecologică este esențială pentru excluderea proceselor care pot determina obstrucție de tract urinar.

Examenul de urină

Analiza completă a urinii este o modalitate simplă, noninvazivă şi ieftină de detectare a afectării renale. Urina recoltată igienic trebuie examinată rapid, atât microscopic cât şi chimic.

Culoarea normală a urinii poate varia de la aspectul aproape incolor la galben închis, în funcție de concentrația pigmentului urocrom. Culoarea anormală a urinii poate fi semn de boală sau poate indica prezența unui pigment, medicament sau colorant. Hematiile sau mioglobina determină o culoare roşie sau fumurie a urinii. Aspectul tulbure al urinii poate fi dat de prezența în cantitate mare de leucocite (piurie) sau de precipitarea în urina alcalină a fosfatului amorf.

Analiza chimică a urinii se realizează cu ajutorul "dipstick"-ului, o bandă de plastic impregnată cu diverşi reactivi care detectează prezența proteinelor, a hematuriei oculte, a glucozei şi a corpilor cetonici. Această apreciere este semicantitativă, bazată pe aprecierea modificărilor de culoare din regiunile fiecărui reactiv. Utilizarea dipstick-ului este o metodă sensibilă pentru detectarea albuminei dar nu poate detecta imunoglobulinele sau proteinele tubulare (mucoproteina Tamm Horsfall). Testul cu acid sulfosalicilic este o metodă alternativă de detectare a proteinelor urinare, bazată pe o reacție de precipitare. O urină foarte concentrată, la un individ normal, poate prezenta urme de proteine de 1+ (10-30 mg/dl). Existența de sânge în urină este anormală şi în general indică rezența hematiilor intacte. Sângele detectat în urină cu ajutorul dipstick-ului, neînsoțit de prezența de hematii în sedimentul urinar, este determinat de existența hemoglobinei sau a mioglobinei.

Examinarea microscopică a sedimentului urinar are drept scop detectarea elementelor celulare, a cilindrilor, cristalelor şi microorganismelor (Tabel 25-1). *Hematuria microscopică* se defineşte ca prezența a mai mult de două hematii pe câmp microscopic, în sedimentul urinar obținut prin centrifugare, în absența contaminării cu sânge menstrual. *Piuria* se defineşte ca prezența a mai mult de patru leucocite pe câmp microscopic. Celulele epiteliale se găsesc în mod uzual în sedimentul urinar putând proveni din orice zonă a tractului urinar, de la bazinet la uretră. Celulele tubulare renale care conțin lipide absorbite, se numesc *corpi ovali grăsoşi*. Picăturile libere de grăsime, alcătuite în principal din esteri de colesterol, pot fi observate în urină, în asociere cu proteinuria masivă. Atât corpii ovali grăsoşi cât şi picăturile libere de grăsime, în lumina polarizată sunt dublu refractile, luând aspectul de "*cruce de Malta*".

Tabel 25-1 Examinarea microscopică a urinii

Elementul	Asocieri
Cilindri	
Hematici	Glomerulonefrite, vasculite
Leucocitari	Nefrite interstițiale, pielonefrite
Epiteliali	Necroza tubulară acută, nefrită interstițială, pilonefrită
Granulari	Boli renale parenchimatoase (nespecifici)
Ciroși, largi	Insuficiență renală avansată
Hialini	Se pot găsi în mod normal în urina concentrată
Grăsoși	Proteinurie masivă
Celule	
Hematii	Infecții ale tractului urinar, inflamații ale tractului urinar
Leucocite	Infecții de tract urinar, inflamații de tract urinar
Eozinofile	Nefrite interstițiale medicamentoase
Celule epiteliale (scuamoase)	Contaminare
Cristale	
Acid uric	Urini acide, nefropatie acid urică acută, hiperuricozurie
Fosfat de calciu	Urini alcaline
Oxalat de calciu	Urini acide, hiperoxalurie, intoxicație cu etilen glicol
Cistina	Cistinurie
Sulf	Antibiotic sulfadiazinic

Cilindrii urinari sunt structuri cilindrice rezultate din precipitarea intratubulară a proteinei Tamn Horsfall. Prezența hematiilor sau leucocitelor în cilindri, sugerează existența unui proces inflamator la nivelul parenchimului renal. *Cilindrii hematici* indică cel mai frecvent existența unei leziuni proliferative glomerulare, dar uneori se observă și la pacienții cu nefrită interstițială acută. Cilindrii hematici nu sunt prezenți în caz de absență a hematuriei. *Cilindrii celulari tubulari renali* (frecvent asociați cu cilindri granulari, rugoși, maronii) la un pacient cu insuficiență renală acută, ajută la formularea diagnosticului de necroză tubulară acută. Prezența *cilindrilor leucocitari* la un pacient cu infecție de tract urinar susțin diagnosticul de pielonefrită, mai degrabă decât de infecție de tract urinar inferior.

În absența simptomelor specifice, prezența cristalelor de oxalat de calciu (formă de plic) și acid uric (formă romboidală) frecvent identificate în urinele acide, au o semnificație clinică minoră. Prezența cristalelor de cistină (formă de inel benzenic) indică prezența unei afecțiuni rare, cistinuria. Cristalele triple de fosfat (formă de "sicriu") pot fi identificate în urinele alcaline. Bacteriile sunt aproape întotdeauna recunoscute în sediment, fără a implica în mod necesar existența bacteriuriei semnificative. Prezența bacteriilor în urina necentrifugată este semnificativă, fiind o dovadă clară de infecție de tract urinar.

Teste funcționale renale

O estimare aproximativă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) este ușor realizată prin măsurarea concentrației creatininei și azotului ureic în ser. Creatinina este metabolit al creatinei, constituient muscular major. La un anumit individ, rata zilnică de producere a creatininei este constantă, fiind determinată de masa musculară scheletică. Întrucât creatinina este în cea mai mare parte eliminată prin filtrare glomerulară, concentrația sa stabilă din ser este utilizată ca marker al funcției glomerulare. Valorile "normale" ale creatininei serice sunt cuprinse între 0,5-1,5 mg/dl. Cu toate acestea, o valoare între aceste limite nu implică în mod necesar o funcție renală normală. De exemplu, un pacient a cărui creatinină serică crește de la 0,6 la 1,2 mg/dl, prezintă o reducere cu 50% a filtrării glomerulare, în ciuda valorii "normale" a creatininei. O apreciere mai precisă a funcției renale se realizează prin determinarea clearance-ului creatininei. Totuși, odată stabilită relația dintre creatinina serică și clearance-ul creatininei la un anumit pacient, se poate urmări ulterior valoarea creatininei serice ca un indicator fiabil al RFG.

Concentrația azotului ureic plasmatic este utilizată în corelație cu concentrația creatininei serice ca o măsură a funcției excretorii renale. Ureea este produsul final al metabolismului proteinelor, sinteza sa fiind dependentă atât de cantitatea de proteine din dietă cât și de rata catabolismului proteic. Ureea este excretată prin filtrare glomerulară, o cantitate semnificativă fiind însă reabsorbită de-a lungul tubilor renali, în mod particular în stările de depleție sodată, cum ar fi în caz de reducere a volumului extracelular. Ca urmare, concentrația azotului ureic urinar, variază în funcție de volumul lichidelor extracelulare, în timp ce concentrația serică a creatininei este mai puțin dependentă de status-ul volemic. Raportul normal între concentrațiile serice ale azotului ureic și creatininei este de 10:1. Acest raport este crescut în unele situații clinice (cum ar fi depleția volemică), în stările hipercatabolice (infecții, terapie cu corticosteroizi, creșterea ingestiei de proteine), hemoragii gastrointestinale și uropatii obstructive.

Determinarea cleareance-ului creatininei endogene este un test convenabil, care furnizează o estimare fiabilă a RFG. Deoarece 10% din creatinină este excretată prin secreție tubulară, clearance-ul creatininei supraestimează adevărata valoare a RFG, în mod particular la pacienții cu retenție azotată. Clearance-ul creatininei (C_{cr}) se calculează conform datelor din Tabelul 25-2. Excreția zilnică a creatininei în urină este relativ constantă, fiind în medie de 10-20 mg/kg/zi. Dacă în urina colectată într-o perioadă de 24 de ore, excreția creatininei deviază semnificativ față de aceste valori, probabil că recoltarea urinii nu a fost corectă. Clearance-ul creatininei crește cu 30-50% peste valoarea normală la femeile gravide.

Tabel 25-2 Calcularea clearance-ului creatininei

$C_{cr}=U_{cr} \times V/P_{cr}$
C_{cr}= clearance-ul creatininei (ml/min)
U_{cr}=creatinina urinară (mg/dl)
V=volumul de urină (ml/min) (pentru volumul din 24 de ore, se va divide cu 1440)
P_{cr}=creatinina plasmatică (mg/dl)
Valori normale: 95-105 ml/min/1,75 m^2

Tabel 25-3 Calcularea excreției fracționale a sodiului

Excreția fracțională a sodiului (Fe_{Na}) = fracția din sodiul filtrat la nivelul glomerulului care este în final excretată în urină

$$Fe_{Na} = \frac{\text{clearance-ul sodiului}}{\text{clearance-ul creatininei}}$$

$$Fe_{Na} = \frac{\frac{UNaV}{PNa}}{\frac{UcrV}{Pcr}} = \frac{UNa}{PNa} \times \frac{Pcr}{Ucr}$$

P_{Na} = sodiul plasmatic (mEq/L)

P_{cr}=creatinina plasmatică (mg/dl)

U_{Na} = sodiul urinar (mEq/L)

U_{cr}=creatinina urinară (mg/dl)

Funcția tubulară renală este evaluată prin teste care apreciază capacitatea rinichiului de a menține balanța hidrosalină și homeostazia acido-bazică. Capacitatea maximă de concentrare a urinii se apreciază prin restricția ingestiei de lichide pe o perioadă de 18-24 de ore. La pacienții poliurici, suspectați de a avea un defect în capacitatea de concentrare a urinii, aprecierea osmolalității urinare după atingerea unei stări de echilibru în urma administrării a cinci unități de vasopresină hidrosolubilă, face diagnosticul diferențial între diabetul insipid central și cel nefrogen. În timp ce pacienții cu diabet insipid central prezintă o dublare a osmolalității urinare, cei cu diabet insipid nefrogen nu răspund la administrarea vasopresinei.

Studierea excreției fracționale a diverșilor solviți în urină, furnizează informații utile despre transportul tubular al acestor substanțe. Excreția fracțională a sodiului (Fe_{Na}) reprezintă procentul din sodiul filtrat la nivelul glomerulului, care se excretă în final în urină (Tabel 25-3). Determinarea Fe_{Na} este foarte utilă în diagnosticul diferențial al oliguriei acute. Fe_{Na} se poate calcula într-un eșantion de urină, întrucât volumele de urină care intervin în calcul la numărător și numitor, se anulează reciproc. Acidifierea urinii reprezintă o importantă funcție tubulară, care poate fi apreciată prin măsurarea pH-ului urinar. În caz de acidoză sistemică (pH arterial<7,3), pH-ul urinar trebuie să fie ≤5,3. Deficitul de acidifiere al urinii, în prezența acidozei sistemice, sugerează diagnosticul de acidoză tubulară renală distală.

O persoană normală elimină în urină <150 mg/zi proteine. Membrana bazală glomerulară are rol de barieră, cu împiedicarea pasajului proteinelor cu greutate moleculară mare, cum ar fi albumina, iar tubii renali au capacitatea de a reabsorbi micile cantități de proteine care se filtrează. Proteinuria anormală poate apare ca un fenomen tranzitoriu la pacienții febrili, la cei cu insuficiență cardiacă congestivă, sau după exerciții fizice intense. Proteinuria persistentă indică aproape întotdeauna existența bolii renale. Pentru aprecierea acurateții colectării urinii, este necesară determinarea simultană în eșantioanele de urină a proteinuriei și a creatininei. Pacienții care excretă peste 3,5 grame de proteine, au, cu foarte rare excepții, afectare glomerulară. Proteinuria sub 3,5 grame se poate întâlni atât în bolile glomerulare cât și în cele tubulare.

SINDROAMELE RENALE MAJORE

Bolile renale se manifestă adesea într-un mod nespecific. Totuși, anumite trăsături pot fi utilizate pentru definirea celor mai frecvente sindroame care afectează rinichiul și tractul urinar. Împărțirea manifestărilor clinice în diverse sindroame este arbitrară, putând exista suprapuneri clinice; totuși această clasificare are un scop practic, de definire a unor entități clinico-patologice. (Tabel 25-4).

Sindromul nefritic acut reprezintă un sindrom clinic, caracterizat printr-o instalare relativ brutală a disfuncției renale, asociată cu hematurie de origine nefronală. Prezența cilindrilor hematici, a hematiilor dismorfe în sedimentul urinar, precum și a proteinuriei semnificative, reprezintă dovezi sugestive că hematuria este de origine nefronală, și nu provine din alte zone ale tractului urinar. Din motive imprecis cunoscute, reabsorbția de sodiu în sindromul nefritic acut este mult mai mare decât ar fi de așteptat numai prin reducerea ratei de filtrare glomerulară. Albumina plasmatică este în general normală, astfel încât o fracțiune importantă din sodiul reabsorbit rămâne în compartimentul vascular, putând conduce la hipertensiune, la diluție plasmatică, supraîncărcare circulatorie și insuficiență cardiacă congestivă.

Deși glomerulonefrită acută poststreptococica reprezintă prototipul de sindrom nefritic acut și alte procese infecțioase pot determina apariția acestui sindrom. Ca urmare, sindromul nefritic poate apare în boli glomerulare primitive, cum ar fi glomerulonefrită mezangioproliferativă, în boli de sistem, ca lupusul eritematos sistemic, sindromul Henoch-Schonlein și crioglobulinemia mixtă esențială.

Sindromul nefrotic este caracterizat prin creșterea permeabilității glomerulare, manifestată prin proteinurie masivă, depășind de regulă 3,5 g/zi/1,73 m^2 suprafață corporală. Există o tendință variabilă de apariție a edemelor, hipoalbuminemiei și hiperlipemiei. Pierderea urinară de proteine este necesară și suficientă pentru definirea sindromului nefrotic.

Un pas important în clasificarea și deci definirea tipului de interesare glomerulară îl reprezintă analiza urinară. Pe baza analizei urinare, un pacient cu proteinurie masivă, poate prezenta sindrom nefritic sau nefrotic. Pacienții cu formă nefrotică, în plus față de proteinurie, au corpi ovali grăsoși, cilindri granulari și ocazional elemente celulare dar le lipsește sedimentul activ caracteristic formei nefritice.

Diagnosticul diferențial include boli glomerulare ca nefropatia glomerulară cu leziuni minime, nefropatia membranoasă, nefropatia diabetică și amiloidoza. La pacienții cu sindrom nefrotic și sediment urinar activ, cu hematurie glomerulară (hematii dismorfe și/sau cilindri hematici), proteinurie moderată sau severă. (Sindrom nefrotic/nefritic) se iau în considerație diagnosticele de nefrită membranoproliferativă, lupusul eritematos sistemic și crioglobulinemia mixtă esențială.

Tabel 25-4 Sindroamele renale majore

Sindromul	Definiția	Exemplu
Sindromul nefritic acut	Instalarea brutală a insuficienței renale, însoțită de hematurie de origine glomerulară sau tubulară	Glomerulonefrita poststreptococică
Sindromul nefrotic	Creşterea permeabilității glomerulare, cu proteinurie masivă (>3,5 g/zi/1,73 m^2)	
- cu sediment urinar inactiv (sindrom nefrotic pur)	Corpi ovali grăsoşi, cilindri granulari	Nefropatia glomerulară cu leziuni minime
- cu sediment urinar activ ("mixt" nefrotic/nefritic)	Corpi ovali grăsoşi, cilindri granulari, hematii, cilindri hematici	Glomerulonefrită membranoproliferativă
Anomalii urinare asimptomatice	Proteinurie izolată (<2 g/zi/1,73 m^2) sau hematurie (cu sau fără proteinurie)	Nefropatia cu IgA
Nefropatii tubulointerstițiale	Insuficiență renală asociată cu proteinurie non-nefrotică şi defecte funcționale tubulare	Nefropatia la analgezice
Insuficiență renală acută	Declinul rapid al funcției renale, cu retenție de produşi azotați (ex. uree, creatinină)	Necroză tubulară acută
Insuficiență renală rapid progresivă	Deteriorare rapidă a funcției renale, într-o perioadă de săptămâni sau luni	Glomerulonefrită rapid progresivă
Sindromul de litiază renală	Litiază renală	Litiază calcică
Defecte tubulare	Defecte de transport tubular, izolate sau multiple	Acidoza tubulară renală

Termenul de *insuficiență renală rapid progresivă* este utilizat la pacienții cu deteriorare rapidă a funcției renale, într-o perioadă de săptămâni sau luni. Acest lucru îi diferențiază de pacienții cu *insuficiență renală acută* la care declinul funcției renale se face în câteva zile, şi de cei cu *insuficiență renală cronică* la care declinul se produce în ani de zile. Diagnosticul diferențial la pacienții cu insuficiență renală rapid progresivă este prezentat în tabelul 25-5. Una din cele mai importante, dar mai puțin frecvente cauze de insuficiență renală rapid progresivă este *glomerulonefrita rapid progresivă* (GNRP). Aceasta reprezintă un sindrom clinic de deteriorare rapidă şi progresivă a funcției renale (frecvent o reducere cu cel puțin 50% a ratei de filtrare glomerulare într-o perioadă de trei luni), având drept principală trăsătură histologică formarea de semilune glomerulare extensive (de regulă în peste 50% din glomeruli). Ca şi în alte forme de sindrom nefritic, hematiile dismorfe, cilindrii hematici şi proteinuria masivă sunt caracteristice GNRP.

Insuficiența renală acută este un sindrom definit prin declinul brutal al funcției renale, suficient să determine retenție azotată într-o perioadă de zile sau câteva săptămâni.

Tabel 25-5 Cauze de insuficiență renală rapid progresivă

Uropatia obstructivă
Hipertensiunea arterială malignă
Glomerulonefrita rapid progresivă
Purpura trombocitopenică trombotică/sindromul hemolitic uremic
Boala embolică ateromatoasă
Stenoza bilaterală de arteră renală
Sclerodermia
Mielomul multiplu

Insuficiență renală acută poate fi determinată de reducerea fluxului sanguin renal (azotemie prerenală), boli parenchimatoase intrinseci (azotemie renală) sau obstrucție a fluxului urinar (azotemie post renală). Abordarea generală în vederea evaluării insuficienței renale acute este detaliată în Capitolul 30.

Nefropatia tubulointerstițială delimitează un grup de tulburări clinice care afectează în principal tubii renali şi interstițiul, cu o relativă cruțare a glomerulilor şi vaselor. În majoritatea cazurilor este posibil să se facă distincție între nefrita interstițială acută şi nefropatia interstițială cronică, în funcție de rata de progresie a azotemiei. Nefropatia cronică tubulointerstițială se caracterizează din punct de vedere clinic prin insuficiență renală, proteinurie non-nefrotică şi afectare tubulară severă, disproporționată față de gradul azotemiei. Astfel, pacienții cu boli cronice tubulointerstițiale au grade moderate de pierdere de sodiu, hiperkaliemie, acidoză metabolică cu gaură anionică normală chiar când este moderată. Nefrita interstițială acută, frecvent determinată de medicamente, se caraterizează prin instalarea brutală a semnelor clinice de disfuncție renală, asociată cu prezența unui infiltrat celular inflamator bogat în interstițiul renal; această entitate este foarte importantă în diagnosticul diferențial al pacienților cu insuficiență renală acută.

ANATOMIA IMAGISTICĂ A TRACTULUI URINAR (Tabelul 25-6)

Radiografia renală simplă este o modalitate facilă de determinare a dimensiunilor şi formei rinichilor. Umbrele renale normale au aproximativ lungimea a 3,5 corpi vertebrali, sau 12 cm.

La pacienții cu insuficiență renală avansată, prezența rinichilor mici, bilateral, implică un proces cronic, ireversibil, în timp ce existența rinichilor de dimensiuni normale este un argument de insuficiență renală acută sau insuficiență renală cronică în cadrul diabetului zaharat, a amiloidozei sau mielomului multiplu.

Tabel 25-6 Studii imagistice ale tractului urinar: Aspecte comparative

Studiul	Informația	Aprecieri
Radiografia simplă de rinichi, ureter, vezica urinară	Dimensiunea rinichilor, calculi opaci	Metodă ieftină
Ultrasonografia	Dimensiunile rinichilor, chiste, hidronefroza, fluxul arterial/venos renal prin Doppler	Metoda noninvazivă
Scintigrafia renală	Fluxul sanguin renal, funcția tubulară	Studiu funcțional
Urografia cu substanță de contrast, intravenoasă	Dimensiunile rinichilor, forma, chistele, tumorile, calculii, obstrucția	Necesită abord venos
Tomografia computerizată cu substanță de contrast	Dimensiunile rinichilor, forma, chiste, tumori, calculi, obstrucții, spațiul retroperitoneal	Necesită abord venos
Pielografia retrogradă	Obstrucția ureterală	Metodă invazivă
Arteriografia renală	Vascularizația renală, tumori	Metodă invazivă
Venografia renală	Tromboza de venă renală, recoltare de sânge venos renal	Metodă invazivă

Pe radiografia renală simplă se pot vizualiza calculii radioopaci alcătuiți din calciu, fosfat amoniaco-magnezian (struvita) sau cistină.

Ultrasonografia renală este o altă modalitate noninvazivă de apreciere anatomică a rinichilor și sistemului colector. Este utilă în mod special în diagnosticarea maselor renale, chistelor și dilatațiilor sistemului colector (hidronefroza). Poate constitui explorarea imagistică inițială la pacienții cu insuficiență renală neexplicată, în vederea determinării dimensiunilor renale și diagnosticării uropatiei obstructive. Ultrasonografia Duplex, care combină explorarea în modul B cu Doppler-ul pulsat este utilă în diagnosticarea afecțiunilor arterelor și venelor renale.

Urografia intravenoasă constă în administrarea unei substanțe de contrast iodate care va fi excretată de rinichi prin filtrare glomerulară. Substanța de contrast se concentrează la nivelul tubilor renali, conducând la apariția nefrogramei în primele minute după injectare. Ulterior, se vizualizează sistemul colector, calicele, bazinetul, ureterele și vezica urinară. *Tomografia computerizată* oferă informații mai precise despre masele renale, spațiul perinefritic și structurile retroperitoneale. Nefrotoxicitatea substanțelor de constrast iodate limitează utilitatea acestor teste la unii pacienți cu risc mare de afectare renală. În anumite cazuri, tomografia computerizată poate fi efectuată fără substanță de contrast.

Pielografia retrogradă se realizează prin injectarea substanței de radiocontrast direct în uretere, în momentul efectuării cistoscopiei. Această tehnică este utilă în diagnosticarea leziunilor obstructive ale ureterului și bazinetului, mai ales în caz de rinichi mut urografic.

Studiile radioizotopice renale oferă informații noninvazive despre fluxul sanguin renal. Explorarea implică administrarea intravenoasă de substanțe marcate radioactiv, care vor fi excretate prin rinichi. Imaginea rinichilor apare la nivelul camerei de scintilație care calculează rata de captare și excreție a compusului radioactiv. $^{99}Tc^{m}$ DTPA (acid dietilen triamino pentaacetic) și $^{99}Tc^{m}$ Mag3 (mercaptoacetil triglicin) sunt doi compuși utilizați pentru aprecierea calitativă a vascularizației renale. Modificările perfuziei renale din stenoza unilaterală de arteră renală sau din infarctul renal determină captare asimetrică a Technețiului.

Arteriografia renală constă în injectarea directă a unei substanțe de contrast în aortă și arterele renale, fiind utilizată pentru aprecierea vascularizației renale. Arteriografia renală este utilă în evaluarea pacienților cu suspiciune de stenoză sau tromboză de arteră renală, sau la cei cu mase renale. Investigația trebuie limitată numai în situațiile de suspiciune clinică puternică a acestor afecțiuni și când se are în vedere o intervenție chirurgicală. Cateterizarea venei renale are drept scop confirmarea diagnosticului de tromboză de venă renală sau de obținere a sângelui venos renal în caz de suspiciune de hipertensiune renovasculară.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) reprezintă o nouă metodă de diagnostic bazată pe utilizarea câmpurilor magnetice înalte și a radiofrecvențelor pentru a obține imagini. Metoda evită utilizarea radiațiilor ionizante și administrarea substanțelor de contrast. Prin RMN se realizează imagini similare cu cele obținute prin tomografie computerizată. Reprezintă o metodă excelentă de evaluare a permeabilității structurilor vasculare majore sau a interesării tumorale.

Biopsia renală

Majoritatea biopsiilor renale se realizează în caz de suspiciune de afectare glomerulară, și mai rar în caz de insuficiență renală acută neexplicată. Biopsia percutană este cea mai frecvent utilizată, fiind un procedeu relativ sigur. Biopsia renală intraoperatorie se realizează la pacienții cu rinichi unic funcțional sau la cei cu diateze hemoragice. Posibilele complicații ale biopsiei percutane includ hematuria, hematomul renal, dilacerări vasculare cu apariția de fistule arterio-venoase, puncționarea altor organe ca ficatul, splina, intestinul.

BIBLIOGRAFIE

Andreoli TE: Approach to the patient with renal disease. *In* Wynaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 477-482

26

Tulburări hidro-electrolitice

În ciuda unor mari variații de aport exogen, concentrația lichidelor și electroliților din celule și din compartimentele lichidiene ale organismului este remarcabil de constantă. Acest echilibru se realizează prin intermediul schimburilor hidro-electrolitice prin membranele celulare și prin capacitatea rinichilor de a regla excreția de apă, electroliți și solviți în funcție de necesitățile organismului.

TULBURĂRILE VOLEMICE

Apa este cel mai abundent component molecular al materiei vii, reprezentând aproximativ 60% din greutatea corporală (Fig. 26-1). Cantitatea totală de apă din organism este invers proporțională cu masa de țesut adipos, care variază cu vârsta, sexul și statusul nutrițional. Aproximativ două treimi din apa totală este distribuită în compartimentul intracelular. Trei pătrimi din apa extracelulară este localizată în spațiul interstițial, iar o pătrime în plasmă. Potasiul și magneziul reprezintă cationii majoritari din spațiul intracelular, în timp ce sodiul este cationul majoritar extracelular. Fosfații și proteinele sunt anionii majoritari din spațiul intracelular, în timp ce clorul și bicarbonatul sunt anionii majoritari din spațiul extracelular. Concentrația redusă de proteine face distincția dintre spațiul interstițial și plasmă. Membranele celulare reprezintă bariere între compartimentele intracelulare și extracelulare. Întrucât aceste membrane sunt relativ permeabile pentru apă, deplasarea lichidelor se va face conform gradientului osmotic. Astfel, cu excepția unor situații tranzitorii, lichidele din compartimentele intracelular și extracelular sunt în echilibru osmotic. Transferul lichidelor între compartimentul vascular și interstițial are loc prin peretele capilar, fiind guvernat de echilibrul dintre gradientul de presiune hidrostatică și gradientul presiunii oncotice plasmatice, conform ecuației Starling.

$$J_v = K_f(\Delta P - \Delta \pi)$$

Unde J_v reprezintă rata de transfer a lichidelor între compartimentele vascular și interstițial, K_f este permeabilitatea pentru apă a capilarului, ΔP reprezintă diferența de presiune hidrostatică între capilar și interstițiu, iar $\Delta \pi$ reprezintă diferența de presiune osmotică între capilar și interstițiu. Astfel, deplasarea lichidelor către compartimentul interstițial poate fi determinată de reducerea presiunii coloid oncotice a plasmei, așa cum apare în hipoalbuminemii, și/sau creșterea presiunii hidrostatice capilare.

Homeostazia volemică normală

Menținerea volumului lichidelor extracelulare reprezintă o trăsătură fundamentală a homeostaziei hidro-electrolitice. Mecanismele homeostatice percep modificările "*volumului circulant efectiv*" (VCE). Este dificil de apreciat VCE, nefiind măsurabil și nereprezentând un compartiment lichidian distinct al organismului. VCE se referă la gradul de "umplere" și la presiunea din artere. Întrucât doar 15% din volumul sanguin total este localizat în compartimentul arterial, este posibilă o reducere a acestui volum corelată cu capacitanța arborelui arterial. În majoritatea cazurilor, VCE se corelează cu volumul total de lichid extracelular, excluzând situațiile în care scăderea apare în contextul volumului lichidian total extracelular. (Tabelul 26-1). În aceste situații, VCE este redus fie prin scăderea debitului cardiac, fie prin vasodilatație arterială cu reducerea presiunii și gradului de umplere a arterelor. O minoritate din pacienții cu sindrom nefrotic au VCE redus.

Mecanismele aferente percep alterările VCE și activează o serie de efectori, cu apariția unui *răspuns volemic integrat*. (Fig. 26-2). Există două mecanisme cardinale de protecție a volumului lichidian extracelular: modificările sistemice hemodinamice și anomaliile echilibrului sodiu/apă. Modificările hemodinamice apar în interval de câteva minute de la reducerea volemiei, și sunt caracterizate prin tahicardie, vasoconstricție arterială cu creșterea rezistenței vasculare periferice, venoconstricție cu reducerea capacitanței venoase. Retenția de sodiu și apă de către rinichi apare după 12-24 de ore, și implică eliberarea unor hormoni (Fig. 26-2). Stimularea baroreceptorilor extrarenali determină de asemenea eliberarea de hormon antidiuretic (HAD), care favorizează retenția renală de apă. Factorii vasoconstrictori ca endotelinele, produse și eliberate de către celulele endoteliale vasculare, au un rol major în modularea hemodinamicii sistemice.
Modificările hemodinamicii glomerulare, prin variația forțelor Starling, influențează direct reabsorbția de apă și sodiu în tubul proximal. Mai mult decât atât, prostaglandinele vasodilatatoare, ca PgE2, mențin rata de filtrare glomerulară

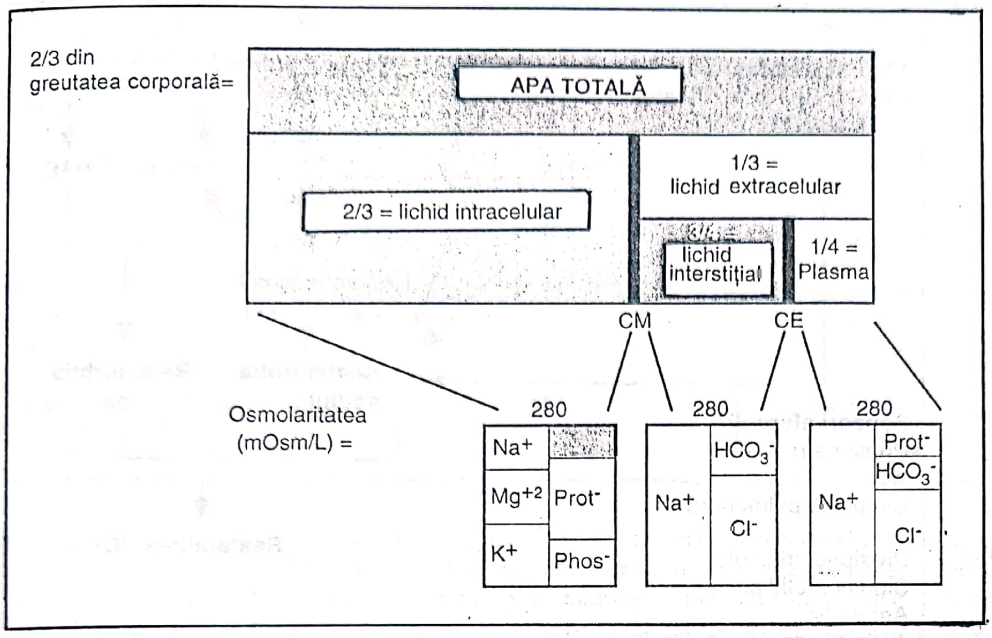


Figura 26-1

Compartimentele lichidiene ale organismului. Din punct de vedere anatomic, compartimentele sunt delimitate de membranele celulare (MC) şi de endoteliul capilar (EC). Osmolarităţile compartimentelor sunt echivalente, în ciuda variaţiilor de compoziţieanionică şi cationică

prin creştrea fluxului sanguin renal în cazurile de reducere a VCE. Ca urmare, în aceste circumstanţe, utilizarea antiinflamatoarelor non steroidiene (AINS) se asociază cu deteriorarea funcţiei renale. Ca răspuns la expansiunea volemică, excreţia renală de sodiu şi apă creşte, prin supresia căilor mai sus-menţionate. Eliberarea de peptid natriuretic atrial (PNA) reprezintă un factor important de inducere a natriurezei în stările de hipervolemie. PNA este eliberat din miocitele atriale ca răspuns la distensia atrială din expansiunea volemică. Natriureza apare prin influenţarea directă a fracţiei de filtrare glomerulară şi a reabsorbţiei de sodiu din ductele colectoare, PNA având în plus un efect indirect de inhibare a sistemului renină angiotensină.

Întrucât mecanismele sensitive aferente sunt influenţate de VCE şi nu de volumul lichidian total extracelular, în stări precum insuficienţa cardiacă congestivă şi ciroza hepatică există o activare continuă a răspunsului volemic integrat, cu inducerea retenţiei de sare şi apă.

Tabel 26-1 **Reducerea volumului circulant efectiv cu creşterea volumului lichidian total extracelular**

Insuficenţa cardiacă congestivă
Boli hepatice
Stări septice
Sindrom nefrotic (rareori)
Graviditatea
Anafilaxia

Hipovolemia

Dezechilibrele volumului extracelular apar prin alterarea balanţei sodiului. Cauzele reale ale hipovolemiei, constând în reducerea VCE şi a volumului total al lichidelor extracelulare sunt redate în tabelul 26-2. Manifestările clinice în caz de depleţie volemică adevărată sunt date de deficitul de umplere al arborelui arterial, cu consecinţele hemodinamice şi renale ale acestui fapt. Hipovolemia moderată este asociată cu ameţeli în ortostatism şi tahicardie. Pe măsură ce depleţia compartimentului intracelular se accentuează, devine evidentă tahicardia de repaus, iar diureza se reduce. În depleţia volemică severă, bolnavul prezintă vasoconstricţie, hipotensiune arterială, obnubilare, extremităţi reci, oligurie. Majoritatea acestor trăsături clinice se explică prin efectul vasoconstrictor al catecolaminelor şi AII, eliberate ca răspuns la hipovolemie.

Manifestările clinice clasice pot lipsi în unele cazuri de hipovolemie. Astfel, aprecierea stării de hidratare, poate fi dificilă la bolnavii care primesc medicaţie cardiovasculară, sau la cei cu pierderi excesive de sodiu prin boli renale intrinseci sau prin diuretice. De aici rezultă importanţa unei anamneze atente. Dacă există dubii asupra stării de hidratare, mai ales la pacienţii cu stare generală profund alterată, se poate face o apreciere corectă a status-ului volemic intravascular prin măsurarea invazivă a presiunii în capilarul pulmonar, prin cateterizarea inimii drepte.

Ritmul şi cantitatea de lichid necesară a fi administrată, depinde de severitatea hipovolemiei, estimată clinic. Dacă repleţia lichidiană se face parenteral, trebuie ţinut seama de distribuţia ulterioară a lichidelor perfuzate. În tratamentul hipovolemiei se preferă administrarea de soluţii de clorură de sodiu 0,9% sau soluţii coloidale, care vor fi reţinute în spaţiul extracelular.

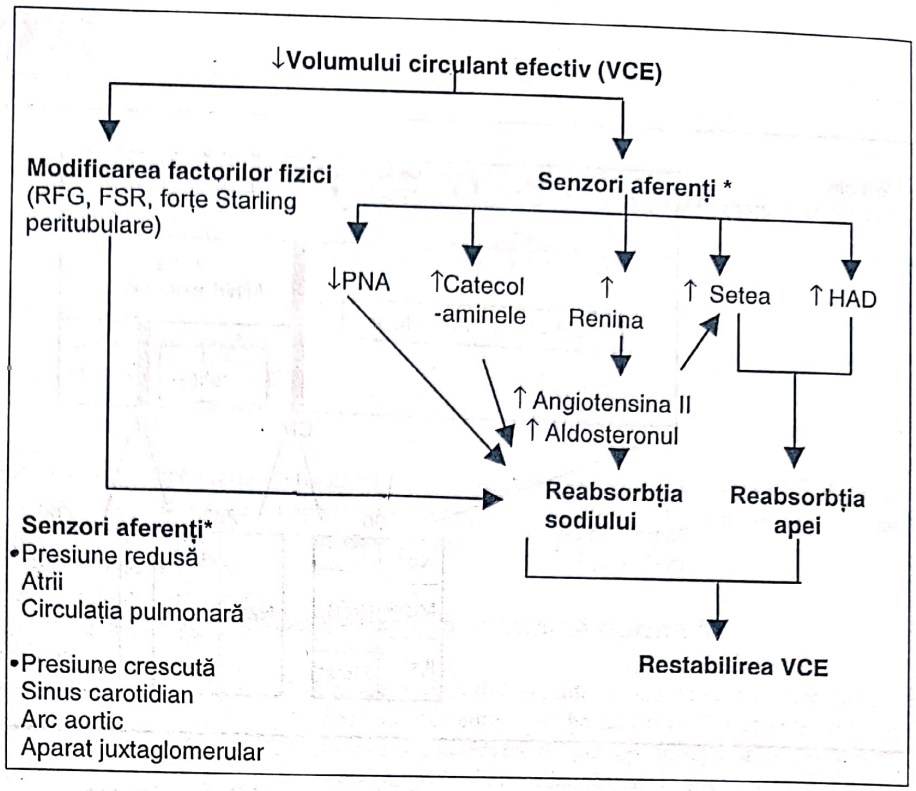


Figura 26-2

Reacțiile de reechilibrare volemică
HAD=hormon antidiuretic;
PNA=peptid natriuretic atrial;
RFG=rata de filtrare glomerulară;
FSR=flux sanguin renal

Spre deosebire de aceste soluții, numai o treime din glucoza 5% perfuzată va rămâne în spațiul extracelular.

Hipervolemia

Hipervolemia se instalează când aportul de sare și apă depășește pierderile renale și extrarenale. Cauzele de hipervolemie sunt înscrise în tabelul 26-3. Substratul comun al acestor tulburări este retenția de apă și sodiu de către rinichi. Retenția de apă și sodiu poate fi primară (creșterea volumului circulant efectiv) sau secundară, ca răspuns la reducerea volumului circulant efectiv. Rezultatul final al retenției renale de sodiu și apă este modificarea forțelor Starling, cu creșterea presiunii hidrostatice capilare și trecerea lichidelor din spațiul intravascular în cel interstițial.

Tabel 26-2 Cauze de hipovolemie

Pierderi gastrointestinale:
- tractul gastrointestinal superior: sângerări, aspirație nasogastrică, vărsături
- tractul gastrointestinal inferior: sângerări, diaree, fistule enterice sau pancreatice, tub de dren

Pierderi renale
- apă și sare: administrare de diuretice, diureza osmotică, diureză postobstructivă, necroză tubulară acută (faza de recuperare), nefropatii cu pierdere de sare, insuficiență adrenaliană, acidoză tubulară renală.
- pierderi de apă: diabet insipid

Pierderi cutanate și respiratorii:
- transpirații, arsuri, pierderi insensibile

Sechestrare lichidiană fără pierderi în exterior:
- ocluzie intestinală, peritonită, pancreatită, rabdomioliză, sângerări interne

În sindromul nefrotic, majoritatea pacienților prezintă un volum circulant efectiv crescut, prin retenție renală primară de sodiu; un subgrup de bolnavi cu nefropatie glomerulară cu leziuni minime și sindrom nefrotic, au un volum circulant efectiv redus, cu retenție renală secundară de sodiu. Totuși, în stadiile inițiale ale bolilor hepatice, hipervolemia poate fi determinată de retenția renală primară de sodiu. Hipoalbuminemia severă din bolile hepatice, sindromul nefrotic sau malnutriția gravă, depășește mecanismele homeostatice capilare locale, conducând la apariția edemelor.

Tratamentul principal al hipervolemiei constă în restricție de sodiu și administrare de diuretice (Tabelul 26-4). Diureticele cresc natriureza prin inhibiția reabsorbției sodiului, la diverse nivele ale nefronului. Exemplul tipic de diuretic cu acțiune pe tubul proximal este acetazolamida, *inhibitor de anhidrază carbonică*, ce blochează reabsorbția proximală a bicarbonatului de sodiu.

Tabel 26-3 Cauze de hipervolemie

Retenție renală primară de sodiu (↑ volumul circulant efectiv)
- Insuficiență renală acută
- Glomerulonefrite acute
- Insuficiență renală cronică severă
- Sindrom nefrotic
- Hiperaldosteronism primar
- Sindrom Cushing
- Boli hepatice

Retenție renală secundară de sodiu (↓volumul circulant efectiv)
- Insuficiență cardiacă
- Boli hepatice
- Sindrom nefrotic (nefropatie glomerulară cu leziuni minime)
- Graviditatea

Tabel 26-4 Caracteristicile diureticelor uzuale

Medicamentul	Locul de acțiune	Efect primar	Efect secundar
Inhibitori de anhidrază carbonică (acetazolamida)	Tubul proximal	Blochează schimburile Na^+/H^+	Pierderi de K^+,HCO_3^-
Diuretice de ansă (furosemid, bumetanida, acid etacrinic)	Ramul gros ascendent al ansei Henle	↓ transportul $Na^+/K^+/2Cl^-$	Pierderi de K^+ ↑ secreția de H^+ ↑ excreția de Ca^{+2}
Diuretice tiazidice			
Tiazide	Tubul distal convolut	↓ transportul NaCl	Pierderi de K^+ ↑ secreția de H^+
Metolazona	Tubul distal, tubul proximal	↓ reabsorbția de NaCl	↓ excreția de Ca^{+2}
Antagoniști ai aldosteronului (Spironolactona)	Ductul colector cortical	↓ reabsorbția de Na^+	↓Pierderi de K^+ ↓ secreția de H^+
Blocante primare ale canalelor de sodiu (triamteren, amilorid)	Ductul colector cortical	↓ reabsorbția de Na^+	↓ Pierderi de K^+ ↓ secreția de H^+

Utilizarea prelungită a acetazolamidei poate conduce la acidoză hipercloremică. Metolazona, diuretic din clasa tiazidicelor, își exercită efectul natriuretic prin blocarea reabsorbției de sodiu în tubul distal, acționând însă și pe tubul proximal. Întrucât tubul proximal reprezintă locul major de reabsorbție a fosfatului, utilizarea metolazonei poate determina fosfaturie severă.

Diureticele de ansă, ca furosemidul și bumetanida, inhibă intrarea cuplată a sodiului, clorului și potasiului prin membrana apicală, la nivelul porțiunii groase, ascendente a ansei Henle. *Diureticele tiazidice* inhibă intrarea cuplată a sodiului și clorului prin membrana apicală, la nivelul tubului distal. Diureticele de ansă determină excreția de calciu, în timp ce diureticele tiazidice scad excreția de calciu. Astfel, diureticele de ansă sunt utilizate în tratamentul hipercalcemiei, iar diureticele tiazidice sunt utile în prevenirea apariției litiazei calcice. Spironolactona, *antagonist al aldosteronului,* reduce reabsorbția de sodiu în ductele colectoare corticale. *Blocantele primare ale canalelor de sodiu*, ca amiloridul, blochează de asemenea reabsorbția de sodiu în ductele colectoare corticale, printr-un mecanism independent de aldosteron. Ultimele două clase de diuretice nu determină hipokaliemie, care reprezintă o complicație comună asociată cu utilizarea altor diuretice. În situațiile de retenție sodată severă, cu formare de edeme, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă gravă sau în sindromul nefrotic, este mai eficientă utilizarea unei combinații de diuretice, care acționează la diverse nivele ale nefronului.

Mai mult decât atât, deficitele de potasiu și de magneziu pot fi minimalizate de utilizarea unui diuretic care economisește potasiul, împreună cu un diuretic care elimină potasiul. La pacienții cu ciroză și ascită, paracenteza și perfuzia de albumină, reprezintă o alternativă terapeutică bună, față de utilizarea diureticelor.

ANOMALIILE OSMOLALITĂȚII

Osmolalitatea lichidelor organismului, ca raport al solviților și apei în toate compartimentele lichidiene, este menținută în limite foarte strânse. Deoarece apa se deplasează liber prin majoritatea membranelor celulare, modificările osmolalității lichidelor extracelulare determină modificări reciproce ale volumului intracelular. Osmolaitatea lichidelor extracelulare poate fi aproximată prin calcularea osmolalității serice, pornind de la concentrațiile principalilor soluți din acest compartiment.

$$\textbf{Osmolalitatea calculată} = 2[Na^+] + \frac{[\text{glucoza}]}{18} + \frac{[\text{azotul ureic sanguin}]}{2,8}$$

în care, concentrațiile glucozei și azotului ureic sanguin se exprimă în miligrame per decilitru, iar a sodiului în miliechivalenți per litru.

Osmolalitatea măsurată de regulă este egală cu cea calculată. Prezența substanțelor osmotic active, ca etanol, metanol sau etilenglicol, face ca osmolalitatea măsurată, să fie mai mare decât cea calculată. În aceste situații, *gaura osmolară* (diferența dintre osmolalitatea măsurată și calculată) sugerează prezența substanțelor toxice și estimează concentrația lor. Este important să se înțeleagă, că, osmolalitatea calculată sau măsurată este diferită de osmolaitatea efectivă ($2[Na^+]$). Întrucât ureea difuzează liber prin membranele celulare, ea nu contribuie la *osmolalitatea efectivă*. Deoarece sodiul reprezintă cationul major al lichidelor extracelulare, anomaliile osmolalității vor fi în general reflectate de o concentrație anormală a sodiului în aceste lichide. Mecanismele osmoreglatorii sunt activate mai degrabă de variațiile volumului celulelor, decât ale osmolalității per se. Este important de înțeles că tulburările osmolalității sunt determinate de variațiile în echilibrul apei și nu ale sodiului. Anomaliile în echilibrul sodiului, așa cum s-a arătat anterior, determină modificări ale volumului lichidelor extracelulare și nu ale osmolalității. Reglarea osmolalității implică modificarea excreției renale de apă, în timp ce excreția de sodiu nu va fi afectată, atât timp cât nu există depleție concomitentă a volumului circulant efectiv. Osmolalitatea lichidelor extracelulare este reglată prin două căi, în așa-numita *reacție de înlocuire a apei* (Fig. 26-3). Osmoreceptorii celulari de la nivelul sistemului nervos central

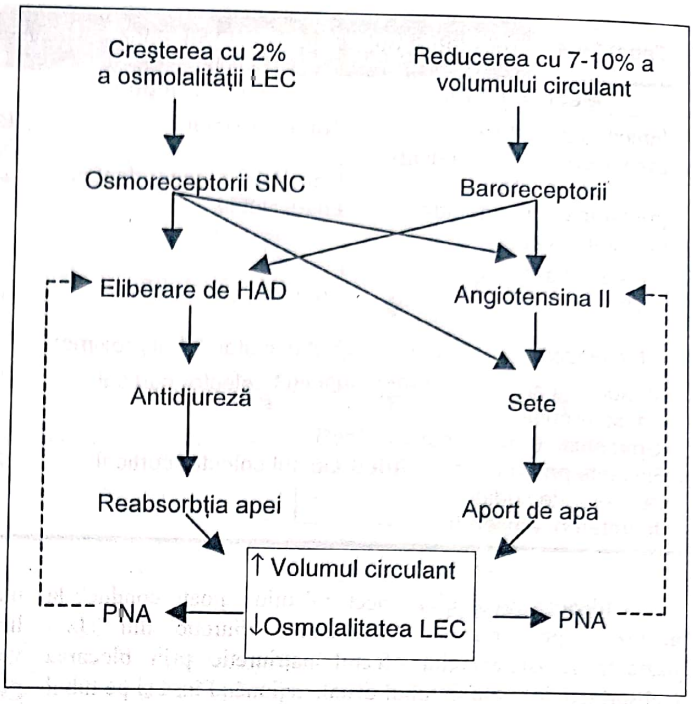


Figura 26-3

Mecanismele reglatorii ale echilibrului hidric. Modificările osmolalității lichidelor extracelulare sau hipovolemia (linia continuă) stimulează setea şi eliberarea de hormon antidiuretic (HAD). Rezultatul final este o balanță pozitivă a apei. Contrareglarea se realizează prin efectele inhibitorii (linia punctată) ale peptidului natriuretic atrial (PNA). SNC = sistem nervos central; LEC = lichide extracelulare

(SNC), localizați în pereții ventriculului trei, percep modificările minore ale osmolalității sanguine din circulația carotidiană internă. Semnalele neuronale de la osmoreceptori, stimulează eliberarea de hormon antidiuretic (HAD) din hipofiza posterioară cu apariția simultană a senzației de sete. HAD induce retenție de apă la nivel renal prin creşterea permeabilității ductelor colectoare şi reabsorbția apei. Setea determină creşterea aportului exogen de apă. Când volumul lichidelor extracelulare scade cu aproximativ 10%, se activează mecanismele retenției de apă, indiferent de valoarea osmolalității. În această situație, baroreceptorii din circulația venoasă şi arterială stimulează, prin căi neuronale, eliberarea de HAD. Această stimulare *nonosmotică* a eliberării de HAD este independentă de funcția osmoreceptorilor. Stimularea volum dependentă a secreției de HAD este mult mai puternică decât stimulii osmotici, astfel încât hipovolemia semnificativă este o cauză majoră de hiponatremie. Înlocuirea apei va activa mecanisme care contracarează conservarea apei. Suprimarea setei şi inhibiția eliberării de HAD determină reducerea aportului exogen de apă şi creşterea excreției acesteia.

HIPONATREMIA

Abordarea diagnostică a hiponatremiei este reprezentată în figura 26-4. Hiponatremia poate apare în condiții de creştere, scădere sau menținere normală a conținutului total de sodiu din organism. În unele stări de hiponatremie, osmolalitatea serică este crescută, astfel că apa intracelulară nu creşte, nefiind risc de edem cerebral. Hiperglicemia şi administrarea de manitol hiperton determină hiponatremie prin transfersul apei din spațiul intracelular în cel extracelular. Hiponatremia cu osmolalitate serică normală se observă la pacienții cu hiperlipidemie severă şi hiperproteinimie, datorită erorilor tehnice de măsurare a concentrației serice a electroliților. Utilizarea pe scară largă a electrozilor ion-selectivi în aceste determinări face ca aceste cauze de "pseudohiponatremie" să fie rare. Hiponatremia poate apare la pacienții cu rezecție transuretrală a prostatei sau histeroscopie, datorită absorbției unei cantități mari de glicină hipo-osmolară sau sorbitol din soluțiile utilizate pentru irigare.

Majoritatea stărilor de hiponatremie se asociază cu hipo-osmolalitatea. În principiu, poate fi dată de creşterea aportului de apă şi/sau reducerea excreției renale a apei. În mod normal, rinichiul poate elimina 16-20 l de apă pe zi. Astfel, este improbabilă apariția hiponatremiei numai prin aport excesiv de apă. În *polidipsia primară*, hiponatremia este determinată de aportul excesiv de apă, asociată cu deficit de excreție. Hiponatremia poate apare în caz de aport exogen moderat de apă, dacă există o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG) sau a aportului de solviți. În caz de reducere a RFG, excreția renală a apei este deficitară, prin reducerea cantității de filtrat care ajunge în nefronul distal. Pacienții cu inaniție cronică sau potomanie pentru bere, au un aport oral redus de alimente. Întrucât excreția renală a apei este dependentă de aportul osmolar exogen, aceşti pacienți pot dezvolta hiponatremie chiar în caz de creştere moderată a cantității de apă ingerate.

Mult mai frecvent, hiponatremia apare ca rezultat al scăderii capacității de diluție maximală a urinii, prin reducerea ratei de absorbție a sării în segmentele de diluție, prin eliberarea persistentă, neinfluențată osmotic a HAD, sau prin asocierea celor doi factori. În caz de reducrere a volumului lichidelor extracelulare, apare eliberarea non- osmotică a HAD, cu reabsorbție secundară a apei de către rinichi. În plus, creşte reabsorbția proximală a clorurii de sodiu, cu scăderea concentrației sale la nivel distal. În aceste situații pot apare semne de hipovolemie sau hipervolemie.

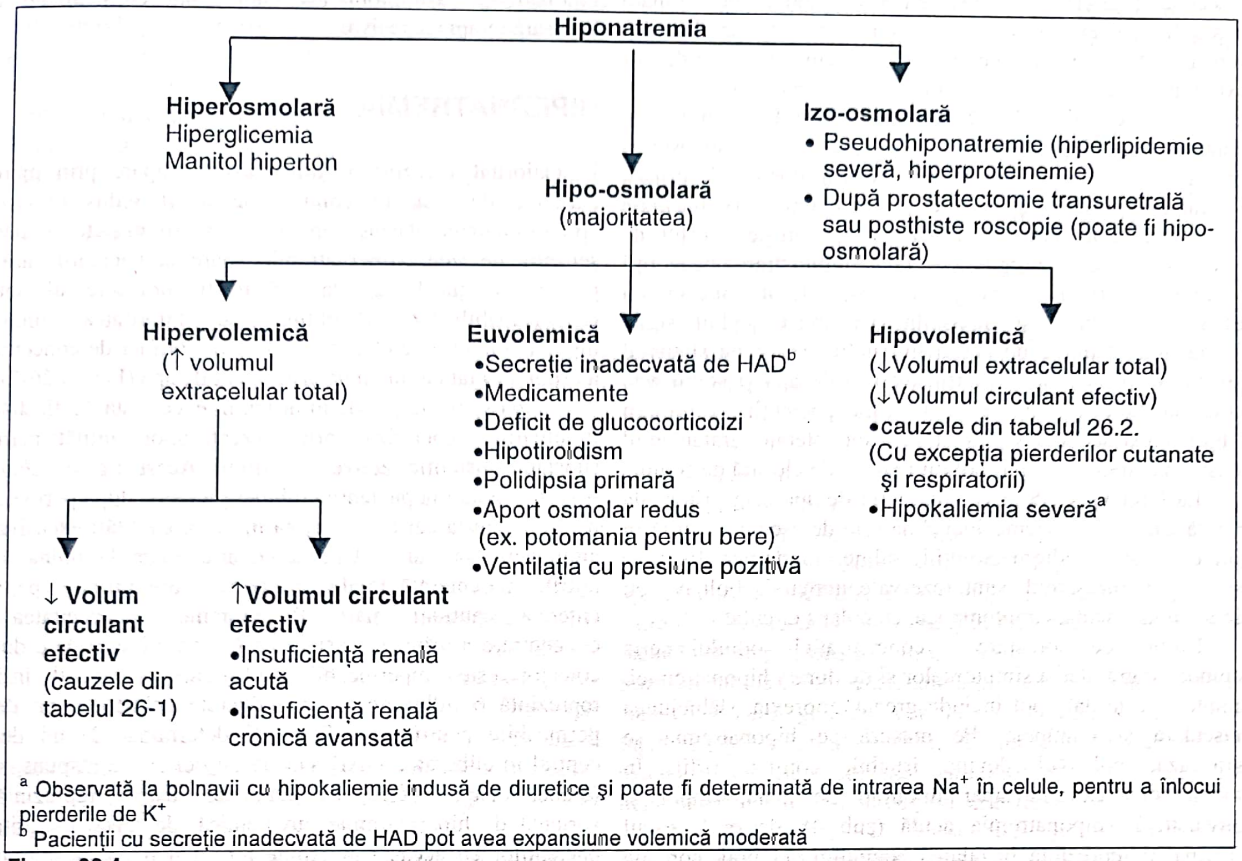


Figura 26-4

Abordarea diagnostică a hiponatremiei

Tabel 26-5 Cauze de SIHAD

- **Afecțiuni ale sistemului nervos central**
  - Traumatisme
  - Infecții
  - Tumori
  - Porfirie
- **Afecțiuni pulmonare**
  - Tuberculoză
  - Pneumonie
  - Ventilația cu presiune pozitivă
- **Neoplazii**
  - Carcinoame: bronhogenic, pancreatic ureteral, vezical, prostatic
  - Limfoame și leucemie
  - Timoame și mezotelioame
- **Medicamente**
  - Creșterea eliberării de HAD
    - Clorpropamid
    - Clofibrat
    - Carbamazepina
    - Vincristina
  - Potențarea acțiunii HAD
    - Clorpropamid
    - Ciclofosfamida
    - Antiinflamatoarele non-steroidiene

HAD=hormon antidiuretic; SIHAD=sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic. (Modificat după Andreoli T.E.: Tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic. În Wyngaarden J.B., Smith LH Jr., Bennett J.C. (eds.): Cecil Text book of Medicine 19 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p509)

Sindromul de secreție inadecvată a HAD (SIHAD) reprezintă prototipul eliberării primare de HAD sau de substanțe HAD-like.

Apare mai frecvent în caz de procese patologice intracraniene sau toracice, sau după administrarea anumitor medicamente (Tabel 26-5). HAD circulant permite absorbția apei în exces la nivelul ductelor colectoare, cu o creștere moderată a volumului lichidelor extracelulare. Creșterea volemiei conduce la creșterea perfuziei renale, cu scăderea reabsorbției de sodiu, în încercarea de a restabili euvolemia. Un subgrup din pacienții cu hiponatremie au o *reașezare a osmolitului* ceea ce înseamnă că ei sunt capabili să dilueze urina, la concentrații serice ale sodiului mult mai scăzute decât în mod normal. Este dificilă tratarea hiponatremiei la acești pacienți.

Diagnosticul și tratamentul hiponatremiei

Semnele și simptomele de hiponatremie, sunt determinate de edematierea celulelor cerebrale, datorită transferului apei din spațiul extracelular hipo-osmolar către celule. Ca urmare, posibilitatea hiponatremiei trebuie luată în calcul la orice pacient cu tulburări mentale acute. Aprecierea prin examen fizic a status-ului volemic este pasul inițial cel mai important în evaluarea hiponatremiei. Diagnosticul diferențial cel mai greu implică distincția între bolnavii cu hipovolemie moderată

şi cei cu SIHAD. În ambele situații, osmolalitatea urinară poate fi inadecvat de concentrată raportat la osmolalitatea serică. Dacă hipovolemia este secundară pierderilor extrarenale, concentrația urinară a sodiului este neglijabilă, în timp ce în caz de SIHAD, depăşeşte 30 mEq/l. În timpul tratamentului hiponatremiei este necesară cunoaşterea greutății corporale, a concentrației electroliților serici, urinari, a osmolalității serice şi urinare; se fac determinări frecvente ale electroliților serici şi urinari, se urmăreşte aportul de lichide şi diureza. Ca regulă generală, administrarea de soluții cu tonicitate ($[Na^+] + [K^+]$) mai mare decât concentrația urinară a sodiului şi potasiului va creşte sodiul seric. Tratamentul depinde de cauza hiponatremiei şi de status-ul volemic la pacientului. Aportul exogen de apă şi sodiu este redus la bolnavii hipervolemici. La pacienții cu volum lichidian extracelular redus şi cu hipovolemie, tratamentul constă în administrarea de soluții izotone de clorură de sodiu.

La bolnavii cu SIHAD, restricția de apă este principala treaptă terapeutică. Demeclocyclina este de asemenea utilă în tratarea acestui sindrom. Soluțiile saline hipertonice, frecvent asociate cu furosemid, sunt rezervate numai la bolnavii cu hiponatremie acută, simptomatică, cu colaps circulator.

Ritmul de corectare a concentrației sodiului seric depinde de gravitatea simptomelor şi de durata hiponatremiei. Simptomele inițiale pot include greața, anorexia, slăbiciunea musculară şi crampele. Pe măsură ce hiponatremia se agravează, bolnavul devine iritabil, confuz, ostil. În hiponatremia extremă apar tulburări de mers, stupor şi convulsii. În hiponatremia acută (sub 48 de ore), riscul principal îl reprezintă instalarea edemului cerebral, corecția sodiului seric urmând să se obțină rapid, într-un ritm de 2,5 mEq/L/oră, până la cedarea convulsiilor şi simptomelor neurologice. Chiar şi în aceste circumstanțe, este de evitat o creştere a concentrației sodiului seric > 20 mEq/L/zi. La pacienții cu hiponatremie cronică (48 de ore), datorită riscului de mielinoză pontină centrală asociată cu corecția rapidă, concentrația serică a sodiului trebuie corectată într-un ritm de 0,5 mEq/L/oră, până ajunge la 120 mEq/L. În caz de hiponatremie asimptomatică (acută sau cronică) nu este necesară terapia agresivă.

HIPERNATREMIA

În majoritatea cazurilor, hipernatremia apare prin pierderi excesive de apă, în condiții de aport redus de sodiu. Hipertonicitatea plasmei reprezintă un stimul puternic pentru senzația de sete. Hipernatremia apare la pacienții care nu percep senzația de sete datorită afecțiunilor cerebrale sau la cei incapabili fizic să obțină apa. Majoritatea bolnavilor hipernatremici prezintă, însă, un defect primar de concentrare a urinii asociat cu un aport insuficient de apă (Figura 26-5).

Apa se poate pierde în urină, în exces față de electroliți, în situațiile caracterizate prin prezența unor cantități mari de substanțe osmotic active în filtrat. Acest tip de *diureză osmotică* apare la pacienții cu hiperglicemie, după perfuzia de manitol, sau la cei care excretă în urină cantități excesive de aminoacizi sau uree. Ultima situație apare la bolnavii cu nutriție parenterală totală sau la cei care primesc pe cale enterală cantități mari de proteine. Incapacitatea de concentrare a urinii se instalează în condițiile în care ductul colector este impermeabil pentru apă. Diabetul insipid reprezintă o tulburare în care ductele colectoare nu devin permeabile pentru apă. Poate fi determinat de un defect central în eliberarea HAD sau de un deficit de răspuns renal (diabet insipid nefrogen). Diabetul insipid reprezintă o variantă de hipernatremie euvolemică, deoarece majoritatea pacienților cu această afecțiune nu au depleție a volumului extracelular, întrucât pierderile de apă provin în special din compartimentul intracelular.

Diagnosticul şi tratamentul hipernatremiei, implică, la fel ca şi în cazul hiponatremiei, determinarea greutății corporale, concentrației electroliților din ser şi din urină, osmolalității urinare. În diabetul insipid central, osmolalitatea urinară este de regulă, 100 mOsm/kg H_2O. Osmolalitatea urinară este de asemenea mai mică decât osmolalitatea plasmei şi în alte situații de pierderi renale excesive de apă. Determinarea osmolalității urinare după

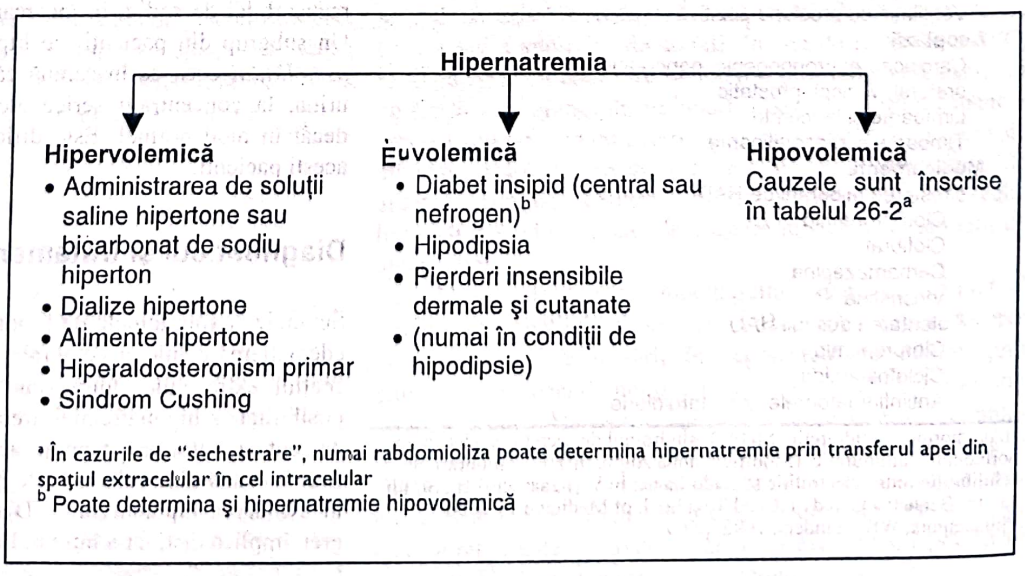


Figura 26-5

Abordarea diagnostică a hipernatremiei

administrarea de HAD, permite distincția între diabetul insipid central și cel nefrogen. Determinarea osmolalității urinare după administrarea de HAD, permite distincția între diabetul insipid central și cel nefrogen. Spre deosebire de diabetul insipid central, osmolalitatea urinară nu crește la pacienții cu diabet insipid nefrogen. În hipernatremia indusă de diureza *osmotică*, osmolalitatea urinară poate depăși osmolalitatea serică, datorită prezenței unor substanțe ca glucoza, manitolul sau ureea în urină. La acești pacienți, osmolalitatea urinară dată de prezența electroliților ($2x[Na^+ + K^+]$) este mai mică decât osmolalitatea plasmatică efectivă ($2x[Na^+]$).

Tratament

Hipernatremia hipovolemică implică atât un deficit de sodiu cât și de apă, necesitând administrarea de soluții saline izotone. În alte situații, hipernatremia este corectată prin administrarea intravenoasă de soluții hipotone (glucoză 5%, sol. fiziologică 0,45% și 0,225%). Conținutul în apă al acestor lichide variază în funcție de concentrația electroliților. De exemplu, 1L de glucoză 5% este egal cu 1L de apă liberă, întrucât toată glucoza va fi metabolizată. 1L de soluție salină 0,45% sau 0,225% conține 500mL, respectiv 750 ml, apă liberă. În plus, trebuie luată în considerare, modificarea tonicității lichidelor administrate, prin adaosul altor substanțe, ca potasiul sau magneziul. Administrarea soluțiilor hipotone în raport cu urina, va corecta hipernatremia.

La pacienții cu diabet insipid central, este necesară administrarea de HAD exogen. Clorpropamida și clofibratul sunt utile în caz de diabet insipid central parțial. În diabetul insipid nefrogen, reducerea aportului de sodiu și administrarea de diuretice tiazidice, induc un grad de hipovolemie, cu reducerea diurezei. În plus, utilizarea de antiinflamatorii non-steroidiene este benefică la bolnavii cu diabet insipid nefrogen.

Ca și în cazul hiponatremiei, este important ritmul de corecție al hipernatremiei. În hipernatremia cronică, (mai mare de 36-48 de ore), în creier sunt generate substanțe care cresc osmolalitatea intracelulară, reducând ratatinarea celulelor. Astfel încât, corectarea rapidă a osmolalității plasmatice, determină trecerea apei în compartimentul intracelular relativ hiperton, cu apariția edemului cerebral. Ca regulă generală, hipernatremia trebuie corectată în decurs de 48 de ore, într-un ritm care să nu depășească 1 mEq/L/oră.

ANOMALII ALE ECHILIBRULUI POTASIULUI

Corpul uman conține aproximativ 3500 mEq de potasiu (K^+). În lichidul extracelular, se găsesc aproximativ 70 mEq de K^+, cu o concentrație normală de 3,5-5,0 mEq/L, ceea ce reprezintă numai 2% din rezervele totale ale organismului. Ca răspuns la aportul exogen, alimentar, în exces de K^+, este necesară îndepărtarea rapidă a K^+ din spațiul extracelular, pentru a preveni apariția hiperkaliemiei periculoase, cu risc vital. De exemplu, în absența mecanismelor homeostatice, dacă o persoană ingeră cu alimentele 50 mEq K^+ la o singură masă (dieta medie în America conține 100-120 mEqK^+ într-o zi), K^+ seric poate crește la 7 mEq/L (considerând un volum extracelular de 14 L, cu o concentrație de K^+ de 4 mEq/L). Adaptarea inițială la supraîncărcarea cu K o constituie redistribuția rapidă a K^+ din spatiul extracelular către cel intracelular. Diverși hormoni, precum insulina, aldosteronul și catecolaminele, determină intrarea K^+ în celule. Status-ul acido-bazic al pacientului este un alt determinant al concentrației serice de K^+, determinând probabil un schimb al K^+ cu hidrogenul (H^+) prin memebranele celulare. Cea mai mare influență asupra concentrației serice de K^+ o are acidoza metabolică prin acizi minerali. Permeabilitatea celulară pentru anionii acizilor minerali este redusă, astfel încât H^+ se deplasează relativ singuri în celule. Dimpotrivă, acidoza metabolică determinată de acizii organici, ca acidul lactic sau cetoacizii, nu induce hiperkaliemie. Anionii acestor acizi acompaniază H^+ în interiorul celulelor. Acest fapt reduce gradientul electrochimic, favorizând efluxul de K^+.

Deși aceste mecanisme influențează distribuția K^+ între diversele compartimente lichidiene, alte mecanisme sunt implicate în menținerea echilibrului K^+. Ingestia de K^+ este de aproximativ 100 mEq/zi, marea majoritate fiind eliminată de către rinichi. Mecanismul de bază implicat în secreția tubulară distală este deplasarea K^+ din interiorul celulelor principale în lumenul tubular, conform gradientului electrochimic. Factorii care cresc acest gradient vor induce secreția de K^+. Acești factori includ volumul de lichid din tubul distal, concentrația distală a sodiului, prezența anionilor greu resorbabili în lichidul tubular și stimularea prin aldosteron.

Raportul dintre K^+ extracelular și cel intracelular stabilește potențialul membranar de repaus al celulelor. Astfel, hiper-sau hipokaliemia se asociază cu modificarea potențialului membranar de repaus, responsabilă de apariția majorității simptomelor și semnelor din aceste anomalii.

Abordarea diagnostică a tulburărilor balanței K^+

Anamneza atentă trebuie să obțină date despre dietă și utilizarea unor medicamente și laxative. Este necesară excluderea falselor hipo-sau hiperkaliemiei. În plus față de electroliții serici, este necesară determinarea magneziului seric, a electroliților urinari și a osmolalității urinare. Pasul următor constă în identificarea unei eventuale anomalii renale în transportul potasiului. Acest lucru se poate realiza prin măsurarea excreției de K^+ în urina din 24 de ore. În hiperkaliemia extrarenală, excreția renală de K^+ trebuie să depășească 200 mEq/zi, în timp ce în caz de hipokaliemie prin pierderi extrarenale, excreția renală a K^+ este sub 20 mEq/zi. O metodă alternativă de estimare a secreției tubulare distale de K^+, care reprezintă determinantul major al K^+ din urina finală este calcularea gradientului de K^+ transtubular (*TTKG = transtubular K^+ gradient*). Acesta se exprimă ca:

$$TTKG = \frac{K_{urinar} \times Osm_{serica}}{Osm_{urinara} \times K_{seric}}$$

În caz de hiperkaliemie, răspunsul renal adecvat se reflectă printr-un TTKG >8-10, iar în hipokaliemia cu conservare renală corespunzătoare a potasiului, TTKG este în general <2. Orice deviație față de aceste valori, sugerează un defect renal în transportul potasiului. Această formulă nu este utilă în cazurile în care urina este hipoosmolară față de plasmă.

Hiperkaliemia

Raportul dintre concentrațiile K^+ intracelular și extracelular reprezintă determinantul major al potențialului de repaus membranar. Pe măsură ce concentrația de K^+ extracelular crește, membrana celulară este parțial depolarizată, permeabilitatea pentru Na^+ scade, iar capacitatea de generare a potențialelor de acțiune se reduce. La nivelul muscular, acest fapt este responsabil de slăbiciune musculară și paralizie. La nivel cardiac, hiperkaliemia determină modificări ale electrocardiogramei (EKG). Aceste modficări includ unde T ascuțite, reducerea amplitudinii sau absența undelor P, complexe QRS largi, bradicardie sinusală și tulburări de conducere.

Evaluarea fiziopatologică a cazurilor de hiperkaliemie este reprezentată în figurile 26-6 și 26-7. Flebotomia agresivă poate determina liza hematiilor, cu eliberarea K^+ din celule în eșantionul de ser. Trombocitoza ($>1x10^6$/ mm^3) și leucocitoza ($>60000/mm^3$) se pot asocia de asemenea cu hiperkaliemia falsă. Aceste anomalii pot fi rapid diagnosticate prin determinarea concentrațiilor de K^+ în plasmă și ser. Hiperkaliemia adevărată este prezentă dacă între aceste valori există o diferență ≤0,2 mEq/L.

Insuficiența renală cronică, per se, nu determină hiperkaliemie până în stadiile avansate, în care RFG este < 10-15 ml/min. Hiperkaliemia din insuficiența renală cro-nică este determinată de regulă, de un defect tubular distal de secreție a K^+, așa cum este indicat în Figura 26-7. Incapacitatea creșterii concentrației aldosteronului plasmatic după administrarea de corticotropin sau furosemid confimă diagnosticul de *hipoaldosteronism hiporeninemic.*

Deficitul de prostaglandine poate fi implicat în patogenia acestei afecțiuni. Diferențierea hipoaldosteronismului de cazurile de rezistență la aldosteron se realizează prin determinarea concetrației de K^+ urinar după administrarea unei singure doze orale de mineralocorticoid (cum ar fi 9α-fludrocortison). În caz de rezistență la aldosteron, excreția de K^+ urinar nu va crește.

Tratamentul hiperkaliemiei depinde de severitatea manifestărilor clinice. Dacă stopul cardiac este iminent, cea mai rapidă metodă de contracarare a efectelor hiperkaliemiei este restabilirea potențialului de membrană la valorile normale. Calciul antagonizează efectele membranare ale hiperkaliemiei, realizând o protecție imediată a sistemului de conducere cardiac. Această protecție este totuși de scurtă durată, fiind necesară asocierea altor mijloace terapeutice de reducere a concentrației K^+ extracelular. Concentrația serică a K^+ scade rapid prin transferul K^+ în compartimentul intracelular după administrarea de bicarbonat de sodiu, agoniști β_2-adrenergici sau insulină. Efectul final al tratamentului este acela de îndepărtare a K^+ din organism. Rășinile schimbătoare de ioni, ca polistiren sulfonatul de sodiu, cresc excreția de K^+ la nivelul tractului gastrointestinal. Creșterea excreției renale de potasiu poate fi realizată prin creșterea concentrației de sodiu la nivelul nefronului distal prin administrarea de bicarbonat de sodiu și diuretice de ansă. În sfârșit, dializa poate îndepărta excesul extracelular de K^+. La pacienții cu deficit de aldosteron este necesară administrarea pe termen lung a unui preparat oral mineralocorticoid. Este importantă identificarea și oprirea utilizării oricărui medicament care ar putea induce hiperkaliemie.

Hipokaliemia

Întrucât K^+ este cel mai abundent cation intracelular, deficitul său va determina o mare varietate de anomalii.

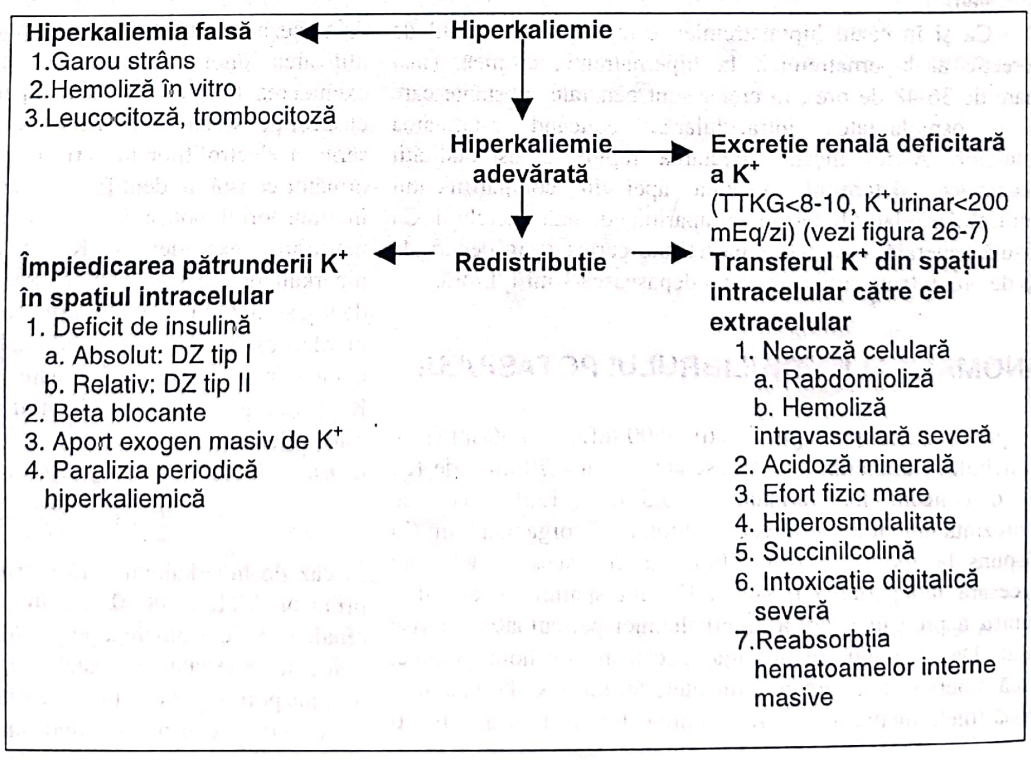


Figura 26-6

Abordarea diagnostică a hiperkaliemiei. DZ =diabet zaharat TTKG =gradientul transtubular al potasiului

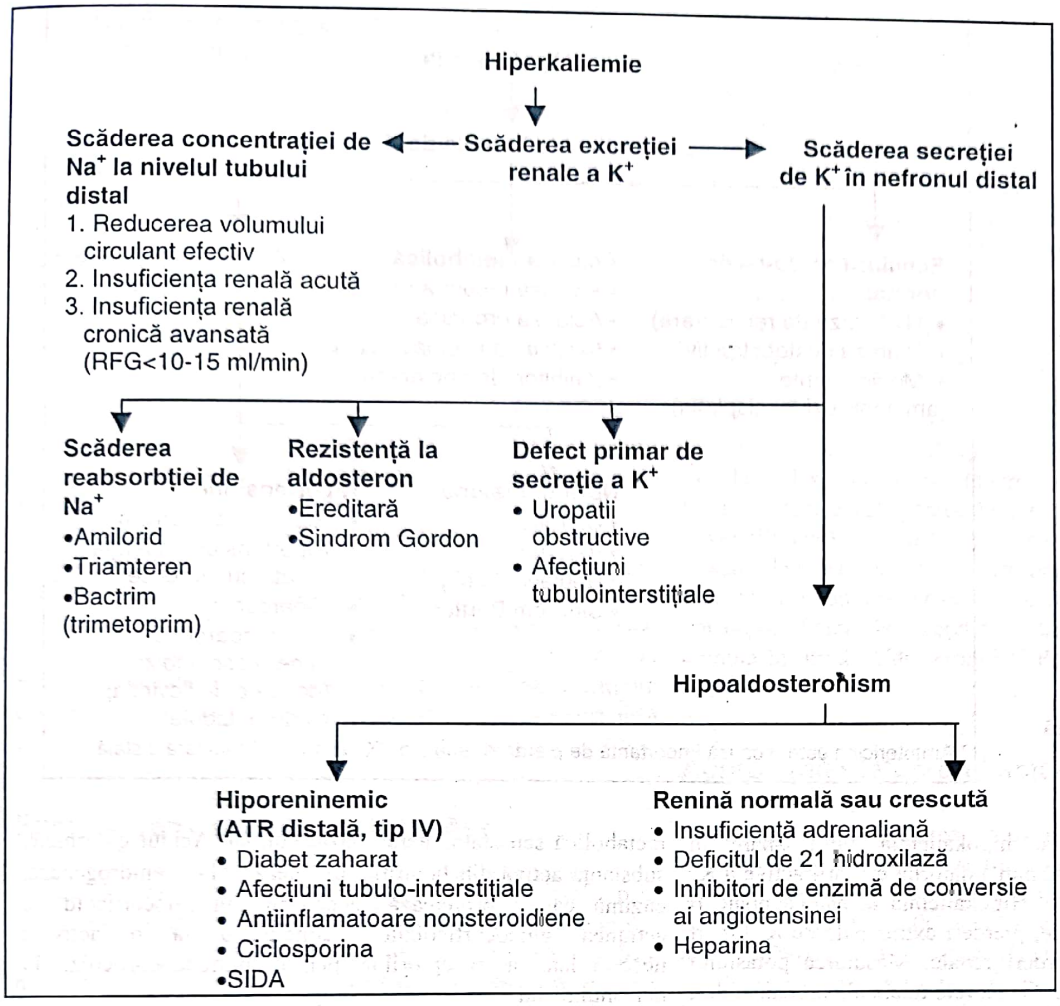


Figura 26-7

Abordarea diag nostică a hiperkalie miei; SIDA= sindrom de imunodeficiență dobândită; RFG= rata de filtrare glomeru lară; ATR=acidoză tubulară renală.

De exemplu, rabdomioliza şi ileusul paralitic pot fi asociate cu hipokaliemia. Hipokaliemia cronică stimulează senzația de sete şi poate induce diabet insipid nefrogen. Cele mai importante anomalii se referă la sistemul cardiovascular. În mod caracteristic, hipokaliemia se asociază cu aplatizarea undelor T şi apariția undelor U. Apariția aritmiilor, în special la pacienții care primesc concomitent digitală, reprezintă o urgență majoră. Hipokaliemia, prin stimularea amoniogenezei renale poate agrava encefalopatia hepatică la bolanavii cu ciroză hepatică. Abordarea diagnostică a hipokaliemiei este reprezentată în figurile 26-8 şi 26-9.

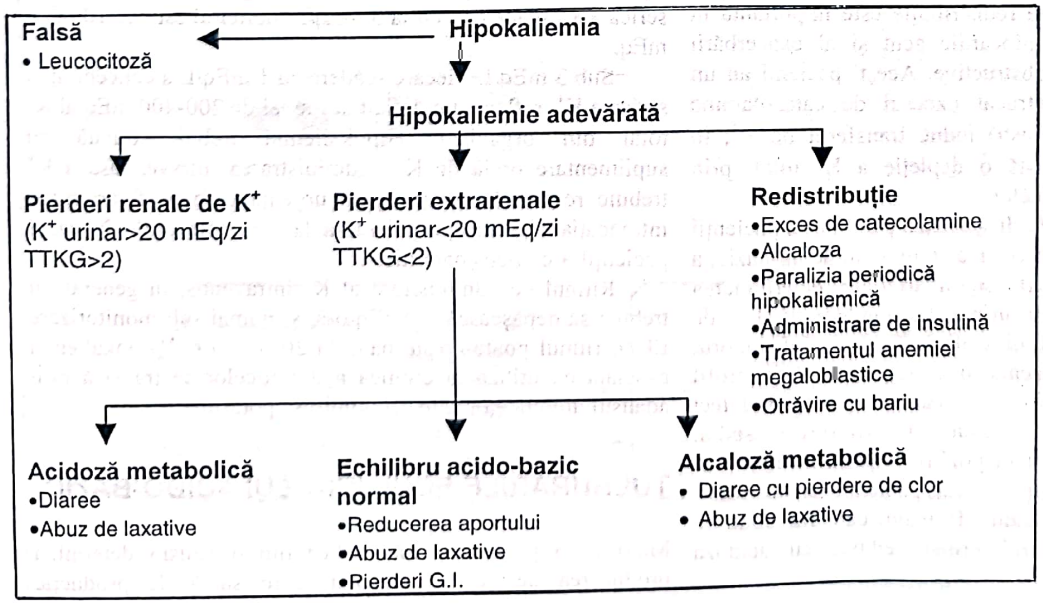


Figura 26-8

Abordarea diagnostică a hipokaliemiei; GI = gastrointestinal; TTKG = gradientul transtubular al potasiului

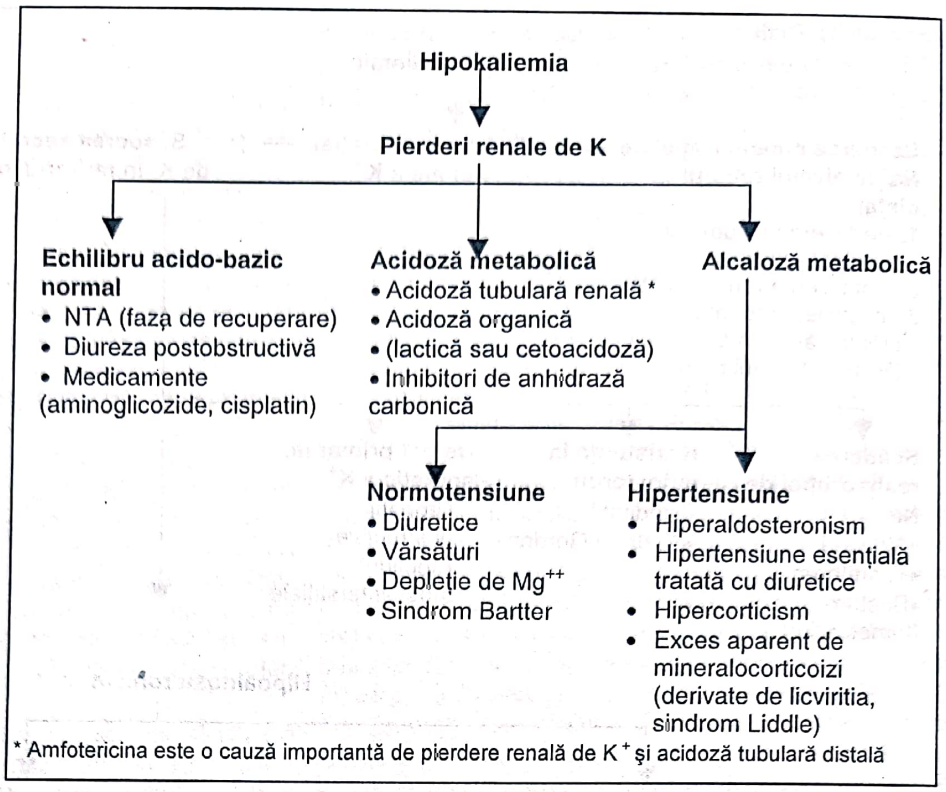


Figura 26-9

Abordarea diagnostică a hipokaliemiei; NTA = necroză tubulară acută

Ca şi hiperkaliemia, hipokaliemia falsă apare în leucocitoză (>60000 celule/mm^3) datorită captării active a K^+ din ser, de către leucocite. Hipokaliemia adevărată poate fi determinată de redistribuție, pierderi extrarenale de K^+, aport exogen deficitar, sau pierderi renale. Măsurarea potasiului seric nu reflectă cu acuratețe rezervele totale ale organismului, întrucât numai 2% din K^+ total este distribuit în compartimentul extracelular. De fapt, hipokaliemia poate apare în condițiile în care rezervele totale de K^+ sunt normale. Acest lucru se întâmplă în caz de transfer al K^+ din spațiul extracelular în cel intracelular. Cauzele majore de redistribuție ale K^+ din compartimentul extracelular în cel intracelular sunt excesul de catecolamine circulante, administrarea de insulină şi alcaloza. Hipokaliemia de redistribuție este importantă în cazul apariției infarctului miocardic acut şi al exacerbării bolilor pulmonare cronice obstructive. Aceşti pacienți au un risc crescut de aritmii, întrucât excesul de catecolamine (stress, inhalare de β_2 agoniști) induc transferul de K^+, în condițiile în care deja există o depleție a K^+ total, prin utilizarea frecventă a diureticelor.

Îngustarea spectrului de diagnostice posibile la pacienții cu hipokaliemie, necesită aprecierea status-ului acido-bazic, a prezenței sau absenței hipertensiunii arteriale, determinarea clorului urinar şi a potasiului urinar. La bolnavii cu abuz de diuretice (pacienți cu dezechilibre alimentare), sodiul şi clorul urinar sunt crescute în prezența alcalozei metabolice, profil similar cu cel din *sindromul Bartter*, care reprezintă un defect rar al reabsobției primare, renale, tubulare a clorurii de sodiu. În această situație, diagnosticul pozitiv implică screening-ul urinar pentru diuretice. Din contră, pacienții cu vărsături abundente au clorul urinar redus. Bolnavii care fac abuz de laxative, au sodiul şi clorul urinar reduse, cu acidoză metabolică sau status acido-bazic normal. Acidul glicirhizic, substanța activă din licviritie, blochează 11-β-dehidrogenaza, enzimă care protejează receptorul mineralocorticoid de acțiunea glucocorticoizilor, conducând la o activare necontrolată a receptorilor pentru mineralocorticoizi în nefronul distal.

Determinarea magneziului seric trebuie întotdeauna realizată la pacienți cu hipokaliemie. Hipokaliemia asociată cu hipomagneziemie este rezistentă la tratament, atât timp cât deficitul concomitent de magneziu nu se corectează. Datorită prezenței factorilor care determină transferul transmembranar de K^+, este dificil să se determine deficitul net de K^+. Aproximativ, la o persoană de 70 de kg, la care concentrația serică a K^+ scade de la 4 la 3 mEq/L, deficitul este de 100-200 mEq.

Sub 3 mEq/L, fiecare scădere cu 1 mEq/L a concentrației serice a K^+, reflectă un deficit adițional de 200-400 mEq al K^+ total din organism. Hipokaliemia trebuie tratată cu suplimentare orală de K^+. Administrarea intravenoasă a K^+ trebuie rezervată situațiilor de urgență cum ar fi aritmiile, intoxicația digitalică, întolerența la formele orale în cazul pacienților cu ileus paralitic.

Ritmul de administrare al K^+ intravenos, în general nu trebuie să depăşească 10 mEq/oră, şi numai sub monitorizare EKG, ritmul poate creşte până la 20 mEq/oră. Hipokaliemia asociată cu utilizarea cronică a diureticelor se tratează prin adausul diureticelor care economisesc potasiul.

TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Majoritatea proceselor metabolice din organism determină producerea de acizi. Cea mai mare sursă de producție

endogenă de acizi o reprezintă catabolismul glucozei şi acizilor graşi în dioxid de carbon şi apă sau acid carbonic. Producţia medie de apă prin aceste procese metabolice este de aproximativ 400 ml, sau 22000 mmol. Astfel, rata producţiei de acizi volatili este aproximativ 22000 mEq de H^+ zilnic. Formarea acizilor nevolatili rezultă şi din metabolismul celular al aminoacizilor care conţin sulf, din degradarea nucleoproteinelor şi din arderile incomplete ale carbohidraţilor şi acizilor graşi. Prin aceste procese se produc zilnic aproximativ 1 mEq/kg corp H^+.

Concentraţia normală a H^+ în sângele arterial este 40 mEq/L, la un pH de 7,40. Această concentraţie se menţine relativ constantă, în ciuda variaţiilor încărcăturii acide endogene sau exogene. Sarcina acidă este rapid neutralizată de tampoanele circulante şi intracelulare. Capacitatea acestor sisteme tampon este limitată însă, şi va fi rapid antagonizată de producţia endogenă normală de acizi. Ca urmare, mecanismele de excreţie ale acizilor trebuie să fie eficiente pentru menţinerea homeostaziei acido-bazice. Acizii volatili sunt eficient eliminaţi de către plămâni. Ventilaţia pulmonară elimină dioxidul de carbon format prin respiraţia celulară. Factorii primari care reglează ritmul ventilaţiei pe minut sunt modificările subtile ale pH-ului arterial sau ale lichidului cerebrospinal. Excreţia acizilor nevolatili se realizează prin rinichi.

Excreţia renală a hidrogen ionilor

Rinichiul contribuie la homeostazia acido-bazică prin reabsorbţia a 4500 mEq din bicarbonatul filtrat glomerular zilnic şi prin generarea de bicarbonat nou care reface depozitele tampon ale organismului. Aceste funcţii sunt îndeplinite prin secreţia de H^+ în diversele segmente nefronale (Figura 26-10).

Cea mai mare cantitate din bicarbonatul filtrat este reabsorbită în tubul proximal. Spre deosebire de tubul distal, tubul proximal reprezintă un sistem de reabsorbţie a bicarbonatului de mare capacitate, datorită prezenţei anhidrazei carbonice în membrana luminală. Anhidraza carbonică din membrana luminală catalizează rapid reacţia de transformare a acidului carbonic în dioxid de carbon şi apă, menţinând astfel gradientul necesar secreţiei de H^+ în tubul proximal. Tubul distal nu prezintă o anhidrază carbonică luminală, ci doar una citoplasmatică, ceea ce limitează capacitatea sa de reabsorbţie a bicarbonatului. Ritmul de reabsorbţie proximală a bicarbonatului este crescut în caz de hipovolemie, de creştere a PCO_2, aşa cum se observă în acidoza respiratorie cronică şi în caz de hipokaliemie. Expansiunea volemică sau reducerea PCO_2 scade reabsorbţia tubulară proximală a bicarbonatului.

Tubul distal este responsabil de reabsorbţia bicarbonatului filtrat restant. Acest segment trebuie să elimine de asemenea H^+, echivalenţi cantitativ cu producţia de acizi nevolatili. Excreţia H^+ este îndeplinită prin secreţie în lichidul tubular. Bazele anorganice rezultate din producţia de acizi nevolatili, cum ar fi fosfatul, sunt filtrate la nivel glomerular şi sunt slab reabsorbite de către nefron. Aceste baze "fixe", precum şi amoniacul produs de celulele tubulare proximale, pot capta eficient H^+ secretaţi în lichidul tubular, pentru a-i elimina în urină. Aldosteronul şi PCO_2 influenţează secreţia distală a H^+.

Aprecierea status-ului acido-bazic

Etapa iniţială în evaluarea status-ului acido-bazic constă în determinarea gazelor sanguine arteriale şi a concentraţiei serice a electroliţilor (Figura 26-11). În sângele arterial se determină pH, PO_2 şi PCO_2. Concentraţia de bicarbonat este apoi calculată cu ecuaţia Henderson-Hasselbach, care corelează valoarea pH direct proporţional cu concentraţia de bicarbonat şi invers proporţional cu PCO_2. Deoarece cantitatea de CO_2 solubil din ser este redusă, CO_2 total obţinut cu ajutorul electroliţilor serici este o măsură eficace a concentraţiei de bicarbonat seric. Valoarea măsurată nu trebuie să difere de cea calculată din determinarea concomitentă a gazelor sanguine, cu mai mult de 2mEq/L.

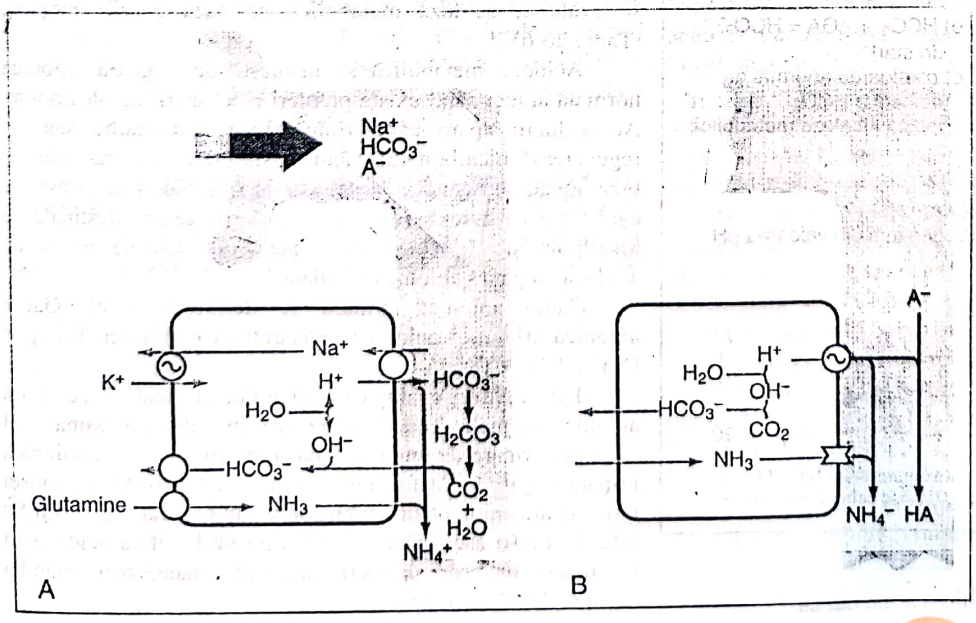


Figura 26-10

Mecanismele renale de secreţie ale hidrogen ionilor. Tubul proximal (A) este responsabil pentru reabsorbţia celei mai mari părţi din bicarbonatul filtrat. Secreţia de hidrogen ioni în nefronul distal (B) este rsponsabilă pentru reabsorbţia adiţională de bicarbonat, cât şi pentru titrarea anionilor anorganici (A^-)

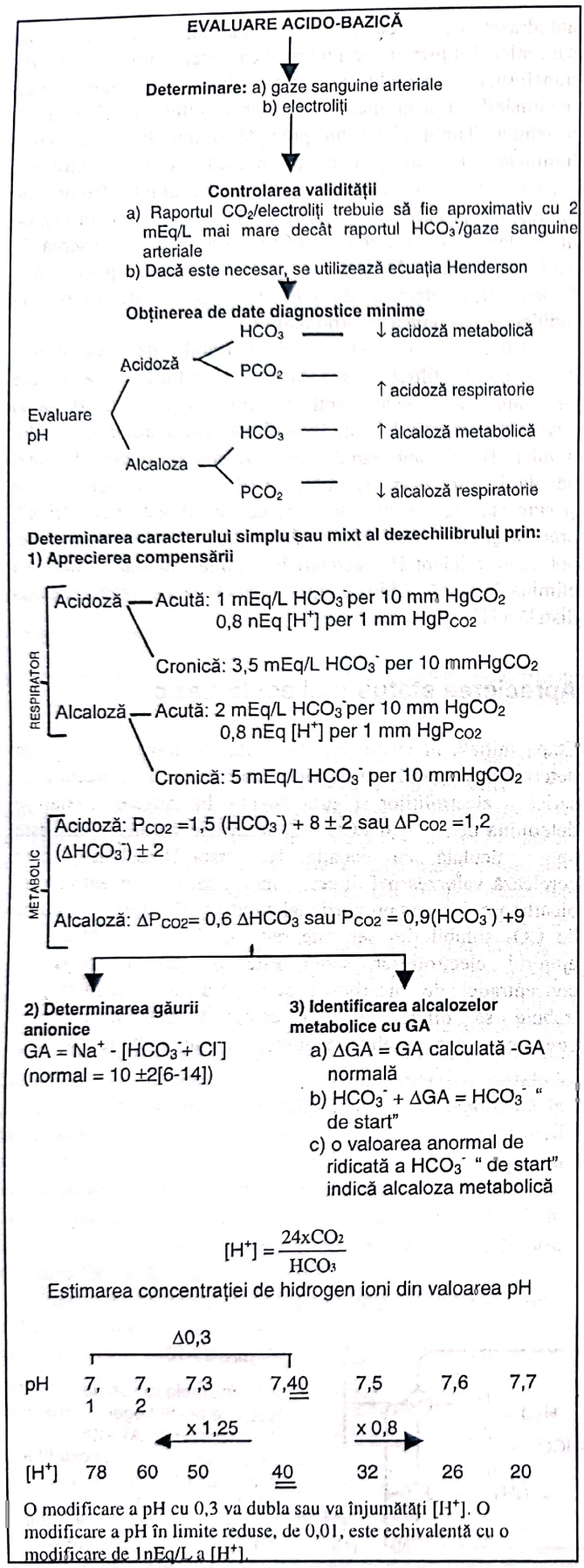


Figura 26-11
Schemă pentru evaluarea homeostazei acido-bazice

Validitatea determinărilor în gazele sanguine poate fi estimată în continuare, prin ecuația Henderson-Hasselbach, cu utilizarea concentrației de bicarbonat și a P_{CO2} măsurat:

$$[H^+] = \frac{24 \times PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Pe baza pH, PCO_2 și a bicarbonatului seric, o evaluare diagnostică minimă poate fi realizată conform schemei din figura 26-11. Ulterior se apreciază răspunsul compensator și gaura anionică. În cazul compensării necorespunzătoare a defectului acido-bazic primar, se ia în considerare posibilitatea unei tulburări acido-bazice mixte. Un pH seric normal, asociat cu valori anormale ale PCO_2 și bicarbonatului seric, reprezintă alte elemente care susțin diagnosticul de dezechilibru acido-bazic mixt. Determinarea găurii anionice este utilă în evaluarea acidozei metabolice. Când un acid organic (cum ar fi acidul lactic) este adăugat în lichidele compartimentului extracelular, concentrația de bicarbonat scade, pe măsură ce acidul este tamponat. Odată cu acumularea bazelor organice, gaura anionică crește. Cantitativ, creșterea găurii anionice este echivalentă cu reducerea concentrației bicarbonatului. Astfel, prin adăugarea diferenței dintre gaura anionică calculată și cea normală la concentrația predominantă a bicarbonatului, se poate face o estimare a concentrației bicarbonatului de "start". Un bicarbonat seric inițial, anormal de crescut, indică alcaloză metabolică concomitentă.

Acidoza metabolică

Acidoza metabolică este caracterizată prin reducerea concentrației serice a bicarbonatului. Acest lucru apare fie prin excreția lichidelor ce conțin bicarbonat, fie prin utilizarea ca tampon pentru acizi. În ultima situație, natura bazei poate influența compoziția electrolitică. Astfel că este convenabil să se evalueze acidoza metabolică pe baza găurii anionice. (Tabel 26-6).

Acidoza metabolică se însoțește de o gaură anionică normală atunci când există pierderi nete, mari, de bicarbonat. Acest lucru apare când rinichiul nu reabsoarbe sau nu regenerează bicarbonatul, când există pierderi extrarenale de bicarbonat, sau când se administrează un exces de substanțe care furnizează acid clorhidric. Pierderile gastrointestinale de bicarbonat și acidoza tubulară ranală sunt cauzele majore de acidoză cu gaură anionică normală.

Gaura anionică urinară se definește astfel: Gaura anionică urinară = anionii nemăsurați - cationii nemăsurați = $[Na^+ + K^+] - Cl^-$.

Este utilă în evaluarea pacienților cu acidoză cu gaură anionică normală. Testul furnizează un index aproximativ al excreției urinare de amoniac, măsurat printr-o gaură anionică urinară negativă. Astfel, un răspuns renal normal, va consta într-o gaură anionică urinară negativă, în general între 30 și 50 mEq/L. Într-o asemenea situație, este probabil ca acidoza să fie determinată de pierderi gastrointestinale, mai degrabă decât de leziuni renale.

Tabel 26-6 Cauze de acidoză metabolică

- **Gaură anionică normală**
  - Pierderi de bicarbonat
    - Extrarenale
      - drenajul intestinului subțire
      - diaree
    - Renale
      - acidoză tubulară renală proximală
      - inhibitori de anhidrază carbonică
      - hiperparatiroidism primar
  - Deficit de regenerare a bicarbonatului
  - Acidoză tubulară renală distală
  - Deficit de aldosteron
    - boala Addison
    - hipoaldosteronism hiporeninemic
  - Rezistență la aldosteron
    - boală renală interstițială
    - antagoniști ai aldosteronului
  - Ureteroileostomia (vezica ileală)
  - Săruri acidifiante
    - clorură de amoniu
    - lisină sau arginină hidroclorid
  - Diabetul zaharat (faza de recuperare)
- **Gaură anionică mare**
  - Reducerea excreției de acizi
    - insuficiență renală
  - Supraproducția de acizi
    - Cetoacidoză
      - diabetică
      - alcoolică
      - inanița
    - Acidoza lactică
    - Ingestia de toxine
      - metanol
      - etilen glicol
      - salicilați
      - paraldehide
      - izopropil alcool

Modificat după Andreoli TE: Tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr., Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p532.

O schemă a clasificării și a trăsăturilor diagnostice ale sindromului de acidoză tubulară renală (ATR) este reprezentată în tabelul 26-7. În ATR proximală, defectul primar constă în incapacitatea de reabsorbție a bicarbonatului în tubul proximal, putând fi asociată cu deficit de reabsorbție a fosfatului, glucozei, uratului și aminoacizilor.

Tabel 26-7 Caracteristici ale sindroamelor de acidoză tubulară renală (ATR)

Situația	pH urinar	Potasiul seric
ATR distală tip I (*)	>5,5	N sau ↓
ATR proximală tip II	<5,5	↓
ATR distală tip IV (hipoaldosteronism hiporeninemic)	<5,5	↑
ATR voltaj-dependentă (**)	>5,5	↑

\+ = pH urinar determinat în cursul acidozei
++ = poate fi întâlnită după utilizarea amfotericinei
** = descrisă la pacienții cu uropatii obstructive
N = normal

ATR distală, tip I, este caracterizată prin incapacitatea de acidifiere maximă a urinii. Pacienții cu ATR distală tip IV, prezintă incapacitate de acidifiere a urinii, datorită hipoaldosteronismului. O mare parte din acești bolnavi au diabet zaharat.

Cauzele de acidoză cu gaură anionică mare sunt înscrise în tabelul 26-6. În insuficiența renală, compușii anorganici, ca fosfatul și sulfatul, au contribuția majoră la creșterea găurii anionice. Odată cu reducerea funcției renale se acumulează și compuși organici. Cetoacidoza rezultă din lipoliza accelerată și din cetogeneza determinată de un deficit relativ de insulină. Aceasta poate apare la diabeticii cu deficit absolut al producției de insulină. Cetoacidoza alcoolică și cea din inaniție rezultă din supresia secreției de insulină endogenă, prin aportul inadecvat de carbohidrați. În plus, în cetoacidoza alcoolică, rezistența la insulină contribuie la formarea corpilor cetonici. Sindromul acidozei lactice rezultă prin inhibarea respirației celulare. Lactatul este produs prin reducerea piruvatului în mușchi, hematii și alte țesuturi, ca o consecință a glicolizei anaerobe. În condițiile de reducere a metabolismului oxidativ, acidul lactic este produs în exces. Aceste stări anaerobe favorizează de asemenea transformarea cetoacizilor în formă redusă, beta-hidroxibutirat. Reacția cu nitroprusiat, care este catalizată de cetoacetat și acetonă, va fi negativă în caz de acidoză lactică. Acidoza lactică apare mai frecvent în afecțiunile caracterizate printr-un aport inadecvat de oxigen la țesuturi, cum ar fi șocul, septicemia și hipoxemia profundă. Anumite toxine, pot deteriora suficient de mult funcția mitocondrială, cu apariția unei stări efective de anaerobioză. Unele dintre aceste toxine se pot metaboliza în acizi organici care induc acidoza cu gaură anionică mare. Metanolul este metabolizat în acid formic de către alcool dehidrogenază. Etilen glicolul este metabolizat în acid glicolic și oxalic. Salicilații sunt ei înșiși compuși acizi care pot induce acidoză cu gaură anionică mare.

Tratamentul acidozei metabolice depinde de etiologie și de severitatea manifestărilor. Când pH-ul este sub 7,1 și instabilitatea hemodinamică este evidentă, se indică administrarea rapidă parenterală a bicarbonatului de sodiu. Suplimentarea orală cu bicarbonat poate fi suficientă în caz de acidoză determinată de pierderi gastro-intestinale de bicarbonat sau în ATR.

Deși suplimentarea cu bicarbonat este benefică în ATR proximală, este dificil să se atingă o concetrație serică normală a bicarbonatului. Acest lucru este datorat bicarbonaturiei, care însoțește creșterea concentrației serice a bicarbonatului. Din contră, în ATR distală tip I, suplimentarea adecvată cu bicarbonat poate corecta complet acidoza. Mai mult decât atât, tratarea acidozei va corecta hipercalciuria și nefrocalcinoza, frecvent întâlnite în ATR distală tip I. Tratamentul ATR distală tip IV implică corecția hiperkaliemiei și suplimentarea cu bicarbonat.

Tratamentul acidozelor organice vizează tratarea bolii de bază. Dacă generarea de acizi organici poate fi întreruptă, atunci bazele organice perechi vor fi metabolizate, regenerând în mod eficient bicarbonatul. De exemplu, cetoacitoza diabetică poate fi eficient tratată prin administrarea de insulină care inhibă continuarea cetogenezei. În acidoză lactică, tratamentul vizează îmbunătățirea perfuziei tisulare. Cetoacidoza alcoolică și din inaniție se corectează prin

administrarea intravenoasă de soluții de dextroză.

Alcaloza metabolică

Administrarea de baze sau îndepărtarea eficientă a H^+, cresc concentrația de bicarbonat din lichidele extracelulare. În mod normal, creşterea concentrației bicarbonatului seric este corectată prin excreția excesului de bicarbonat. Ca urmare, apariția alcalozei metabolice implică un defect în mecanismele renale de reglare a excreției de bicarbonat, în special în ceea ce priveşte absorbția tubulară proximală a bicarbonatului. Creşterea P_{CO2}, hipokaliemia sau hipovolemia cresc absorbția tubulară proximală a bicarbonatului, putând susține o alcaloză metabolică.

Cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică este pierderea gastrică de acid clorhidric prin vărsături sau prin drenaj mecanic. Folosirea diureticelor (tiazidice şi de ansă) este frecvent asociată cu alcaloza metabolică. Hipovolemia determinată de vărsături şi diuretice creşte reabsorbția proximală a bicarbonatului. Hipovolemia induce de asemenea secreție de aldosteron, care stimulează secreția tubulară distală de H^+. Va fi stimulată astfel secreția de K^+. Excesul de mineralocorticoizi endogeni sau exogeni (vezi Figura 26-9), reprezintă o altă cauză importantă de alcaloză metabolică. În toate aceste tulburări, hipokaliemia concomitentă favorizează menținerea alcalozei metabolice.

Compensarea renală în caz de hipercapnie persistentă determină creşterea concentrației serice de bicarbonat. Dacă frecvența ventilației creşte brusc, P_{CO2} scade rapid, dar concentrația de bicarbonat rămâne tranzitoriu ridicată, conducând la alcaloza posthipercapnică. Mai mult decât atât, P_{CO2} crescută stimulează absorbția tubulară proximală a bicarbonatului. Aşa cum s-a amintit anterior, administrarea de bicarbonat la debutul acidozei organice poate determina alcaloză când anionii organici sunt metabolizați. Ingestia excesivă de substanțe alcaline (ex. sindromul lapte alcalin) este o cauză rară de alcaloză metabolică. Rezultă din incapacitatea excreției de bicarbonat, datorită insuficienței renale, în condițiile unui aport excesiv exogen de alcali.

Anamneza şi examenul fizic sunt obligatorii, la fel ca şi determinarea clorului urinar. Determinarea clorului urinar este utilă pentru evaluarea diagnostică şi terapeutică a alcalozei metabolice (Tabel 26-8).

Tabel 26-8 Cauze de alcaloză metabolică

Alcaloză sensibilă de clor (Clor urinar < 20 mEq/L)
Vărsături
Aspirație nazogastrică
Administrare de diuretice
Posthipercapnică
Alcaloză rezistentă la clor (Clor urinar > 20 mEq/L)
Exces de mineralocorticoizi
Administrare de diuretice*
Sindrom Bartter
Depleția de potasiu
Sindrom lapte-alcalin

* Administrarea diureticelor active poate fi asociată cu concentrație crescută a clorului urinar

La pacienții cu alcaloză metabolică indusă de vărsături, diuretice sau posthipercapnică, baza terapeutică o constituie expansiunea volemică cu clorură de sodiu (*alcaloză clor-responsivă*). Este utilă şi administrarea de clorură de K^+. Expansiunea volemică poate fi periculoasă în alcaloza indusă de diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. În această situație poate fi utilă administrarea de inhibitori de anhidrază carbonică. Alcaloza metabolică asociată cu excesul primar de mineralocorticoizi, din sindromul Bartter şi din sindromul lapte-alcalin nu este responsivă la expansiunea volemică (*alcaloză clor-rezistentă*). Tratamentul etiologic reprezintă baza terapiei în excesul primar de mineralocorticoizi. În sindromul Bartter este necesară suplimentarea cu clorură de K^+ şi administrarea de diuretice care economisesc K^+.

Acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie apare în orice situație care împiedică ventilația alveolară. Acidoza respiratorie acută se instalează în depresii bruşte ale centrului respirator bulbar (supradoză de narcotice), în paralizii ale muşchilor respiratori şi în obstrucțiile căilor aeriene. Acidoza respiratorie cronică apare în general la indivizi cu boli cronice ale căilor aeriene (emfizem), cu cifoscolioză extremă sau cu obezitate marcată (sindrom Pickwick).

Concentrația bicarbonatului seric este crescută, mărimea sa depinzând de brutalitatea instalării şi de severitatea afecțiunii respiratorii. Creşteri acute ale P_{CO2} determină somnolență, confuzie şi în final comă hipercapnică. Asterixis-ul poate fi prezent. Deoarece CO_2 este vasodilatator cerebral, la fundul de ochi se observă vase sanguine dilatate, angorjate şi tortuoase. Edemul papilar franc poate fi prezent în stările de hipercapnie severă. Singurul tratament în acidoza respiratorie acută îl reprezintă tratamentul etiologic şi ventilația asistată. La pacienții cu hipercapnie cronică care prezintă creşteri acute ale P_{CO2}, este necesară identificarea factorilor agravanți. Sărurile alcalinizante trebuie evitate în caz de acidoză respiratorie cronică.

Alcaloza respiratorie

Alcaloza respiratorie se instalează când hiperventilația reduce P_{CO2} arterial şi implicit creşte pH-ul arterial. Alcaloza respiratorie acută este cel mai frecvent rezultanta sindromului de hiperventilație. Mai poate apare în leziuni ale centrilor respiratori, în intoxicația acută cu salicilați, în febră şi stări septice şi în asociere cu diverse afecțiuni pulmonare (pneumonie, embolie pulmonară, insuficiență cardiacă congestivă). Poate fi produsă iatrogen prin neutilizarea corectă a ventilației mecanice. Hiperventilația cronică apare în cadrul răspunsului de aclimatizare la altitudini înalte (tensiune redusă a oxigenului în mediu), în stadiile avansate ale insuficienței hepatice şi graviditate. Hiperventilația acută se caracterizează prin cefalee, parastezii, furnicături periorale şi în extremități. În cazurile severe apare tetania. Când anxietatea provoacă hiperventilația, atacul acut se termină prin inspirarea aerului expirat într-o pungă de hârtie.

BIBLIOGRAFIE

Andreoli TE: Disordes of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 499-528.

Bichet DG, Schrier RW: Cardiac failure, liver disease, and nephrotic syndrome. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds.): Diseases of the Kidney. 5th ed. Boston, Little, Brown & Co, pp 2453-2493.

Narins RG, Emmett M: Simple and mixed acid-base disordes. Medicine 1980; 59(3):161.

27

Bolile glomerulare

GLOMERULUL

Glomerulul este alcătuit dintr-un ghem de capilare care primesc sângele din arteriola aferentă şi îl drenează în arteriola eferentă; conţine patru tipuri diferite de celule: celulele epiteliale (viscerale), glomerulare (podocite), celulele endoteliale, celulele mezangiale şi celulele epiteliului parietal (Figura 27-1). Podocitele susţin delicata membrană bazală glomerulară (MBG) prin intermediul unei reţele trabeculare extinse. Mezangiul are rol de susţinere a întregii reţele capilare şi datorită capacităţii sale contractile reglează fluxul sanguin în capilarele glomerulare, ca răspuns la mediatorii locali. Celulele endoteliale bordează lumenul capilar, iar celulele epiteliului parietal acoperă capsula Bowman.

MECANISMELE LEZIUNII GLOMERULARE

Mecanismele imunologice au un rol major în producerea leziunii glomerulare, fiind în principal de două tipuri (Figura 27-2). Ocazional, apar anticorpi anti MBG, rezultând o glomerulonefrită (GN) caracterizată prin depozite liniare de IgG de-a lungul pereţilor capilari. Mult mai frecvent se observă depozite discrete, granulare, de imunoglobuline şi complement. Aceste imunoglobuline, împreună cu antigenele circulante corespunzătoare, pot fi depozitate în MBG. Alternativ, antigenele pot fi localizate individual în MBG, conducând la activarea in situ a complexelor antigen-anticorp. În ambele situaţii, localizarea complexului antigen-anticorp în MBG, iniţiază cascada leziunii glomerulare. Asemenea depozite pot fi observate în mezangiu, de-a lungul suprafeţei subendoteliale a MBG, sau în afara peretului capilar şi spaţiul subepitelial.

Mecanismele imunologice joacă un rol şi în apariţia altor boli glomerulare în care nu se decelează depozite. Nefropatia glomerulară cu leziuni minime, considerată acum ca fiind o anomalie a celulelor epiteliale glomerulare, poate fi determinată de anticorpi anti-celulă epitelială glomerulară, nefixatori de complement. GN idiopatică cu semilune (anticorpi anti MBG sunt absenţi) este posibil determinată fie prin reacţii imune mediate de celulele mononucleare, cu inducţia moleculelor de adeziune celulară la nivelul endoteliului (ELAM), fie de către anticorpii anti-citoplasmă neutrofilică (ANCA), care activează local neutrofilele.

Infiltrarea cu neutrofile, ca răspuns la interacţiunea complexe imune-complement, inducţia ELAM, sau prezenţa ANCA, pot determina leziunea glomerulară, prin eliberarea de enzime proteolitice şi/sau radicali de oxigen. În producerea leziunii glomerulare se pare că intervin şi alte celule circulante. Trombocitele au un rol important în diversele forme de leziuni glomerulare, mai ales în cele proliferative mezangiale. Macrofagele şi limfocitele activate sunt importante în producerea leziunii glomerulare anticorp-independentă, mediată celular. Celulele proprii glomerulare activate, produc oxidanţi şi/sau proteaze cu afectarea ulterioară a MBG şi a mezangiului. În alte afecţiuni, cum ar fi diabetul sau amiloidoza, leziunea glomerulară este secundară dezechilibrelor metabolice.

MANIFESTĂRI CLINICE ALE BOLII GLOMERULARE

Iniţial, apar de regulă manifestări generale nespecifice (hipertensiune arterială, edeme, indispozitie) sau anomalii urinare (proteinurie, hematurie). Bolile glomerulare sunt caracterizate prin alterarea funcţiei glomerulare, fie prin proteinurie secundară modificărilor de permeabilitate ale MBG sau prin reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG).

Capilarele glomerulare reprezintă o barieră de filtrare care împiedică trecerea proteinelor în urină, în funcţie de dimensiunea moleculei proteice, a formei şi a încărcăturii electrice. În mod normal, zilnic se excretă în urină sub 150 mg de proteine. Proteinuria de domeniul nefrotic (>3,5 g/zi, la adulţi) indică leziune glomerulară difuză, cu pierderea sarcinilor electrice negative ale peretului capilar şi/sau defecte structurale ale barierei de filtrare. Prezenţa în urină a hematiilor dismorfe sau a cilindrilor hematici, indică sângerare nefronală, caracteristică GN proliferative sau nefritelor interstiţiale acute. Hematiile dismorfe se evidenţiază mai bine în microscopia cu contrast de fază, ele reprezentând hematii cu diverse dimensiuni, forme şi conţinut variabil de hemoglobină.

Retenţia renală de sare este o trăsătură comună a bolilor glomerulare, conducând la edeme, hipervolemie

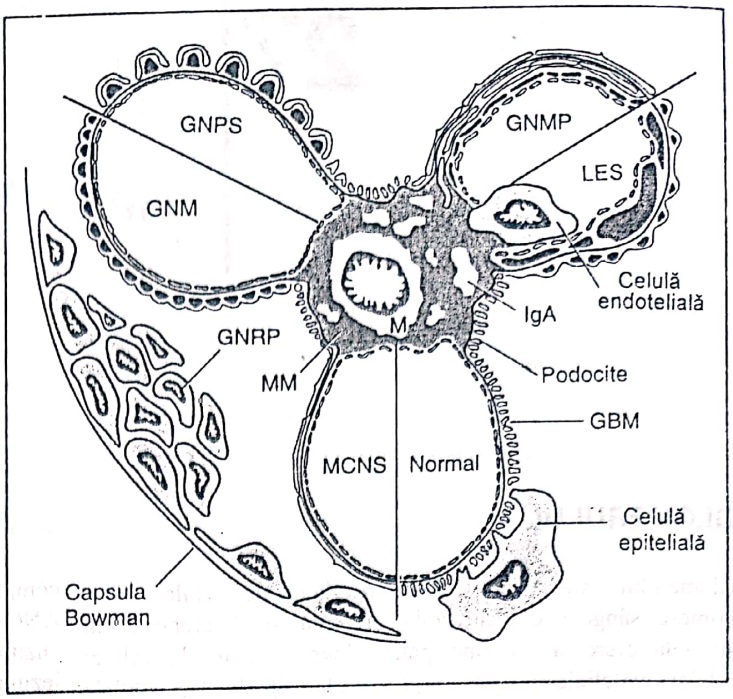


Figura 27-1

Reprezentarea schematică a glomerulului, cu ilustrarea caracteristicilor normale, precum şi a diferitelor afecțiuni. MBG = membrana bazală glomerulară; IgA = depozite cu IgA în nefropatia cu IgA; M = celule mezangiale; SNGLM = sindromul nefrotic din nefropatia glomerulară cu leziuni minime; GNM = glomerulopatia membranoasă; MM = matricea mezangială; GNMP = glomerulopatia membranoproliferativă; GNPS = glomerulonefrita poststreptococică; GNRP = glomerulonefrita rapid progresivă; LES= lupus eritematos sistemic.

insuficiență cardiacă congestivă şi hipertensiune. Mecanismele responsabile pentru reducerea excreției de sare sunt insuficient înțelese, retenția sodată fiind mult mai mare decât ar fi de aşteptat numai prin reducerea RFG.

Afectarea funcției renale depinde de substratul bolii glomerulare, variind de la funcție renală normală (ca în nefropatia glomerulară cu leziuni minime) la insuficiență renală progresivă (ca în GN rapid progresivă).

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALĂ GLOMERULARĂ

Bolile glomerulare au fost clasificate după diverse criterii. Aici sunt diferențiate şi discutate în funcție de cele patru mari sindroame glomerulare: sindromul nefritic acut, GN rapid progresivă, sindromul nefrotic (cu sediment urinar "activ" sau "inactiv") şi anomaliile urinare asimptomatice (Tabel 27-1)

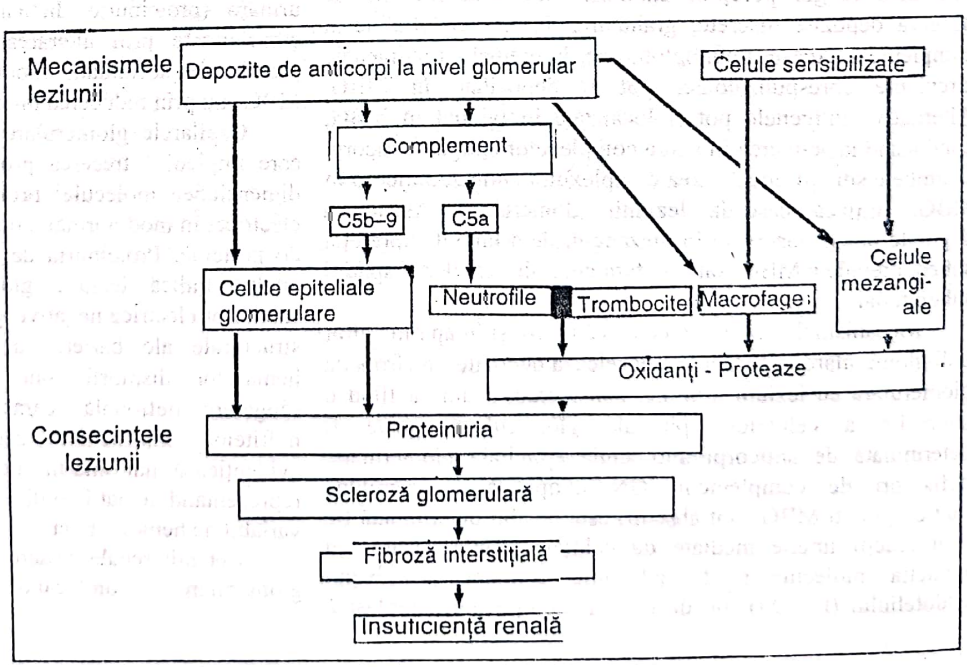


Figura 27-2

Descrierea schematică a mecanismelor care mediază leziunea glomerulară (partea de sus) şi consecințele acestor procese (partea de jos) care conduc la insuficiență renală (după Shah SV [ed.]: Mecanismele leziunii glomerulare. Semin Nephrol 1991; 11: 253-372)

Tabel 27-1 Sindroame glomerulare

Sindromul nefritic acut	Hematurie nefronală (cilindri hematici şi/sau hematii dismorfe)asociată temporal cu insuficienţă renală acută
Glomerulonefrita rapid progresivă	Hematurie nefronală (cilindri hematici şi/sau hematii dismorfe) cu insuficienţă renală apărută într-o perioadă de săptămâni sau luni şi formare de semilune glomerulare, difuze
Sindromul nefrotic	Proteinurie masivă (>3,5 g/zi/1,73 m^2) însoţită variabil de edeme, hipoalbuminemie, hiperlipidemie şi hiperlipidurie
cu sediment "inactiv"	Sindrom nefrotic "pur"
cu sediment "activ"	Sindrom "mixt" nefrotic/nefritic
Anomalii urinare asimptomatice	Proteinurie izolată (de regulă < 2 g/zi/1,73 m^2) sau hematurie (cu sau fără proteinurie)

Diagnosticul bolilor glomerulare se bazează pe caracteristicile anatomo-patologice determinate de alterările glomerulare. Definiţiile termenilor utilizaţi mai frecvent sunt date în Tabelul 27-2.

SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Acest sindrom este caracterizat prin instalarea brutală (zile) a hematuriei cu cilindri hematici sau hematii dismorfe şi a proteinuriei (de regulă de domeniu nonnefrotic), asociate cu reducerea temporară a funcţiei renale. Consecinţele alterării funcţiei renale pot fi oliguria, creşterea concentraţiei sanguine a azotului ureic şi a creatininei, sau retenţia de sare şi apă cu apariţia hipertensiunii.

Tabel 27-2 Caracteristici anatomo-patologice ale bolilor glomerulare

Focal	Unii (nu toţi) glomerulii sunt afectaţi de leziune
Difuz (global)	Majoritatea glomerulilor (>75%) sunt afectaţi de leziune
Segmental	Numai o parte din glomerul este afectată de leziune (majoritatea leziunilor focale sunt şi segmentale; ex. glomeruloscleroza focală şi segmentală)
Proliferare	Creşterea celularităţii prin hiperplazia uneia sau mai multor celule proprii glomerulare, cu sau fără infiltrat celular inflamator
Alterări membranare	Îngroşarea peretelui capilar prin depozite imune sau alterări ale membranei bazale
Formare de semilune	Proliferarea celulelor epiteliale şi infiltrare de celule mononucleare în spaţiul Bowman

Sindromul nefritic acut este determinat cel mai frecvent de GN proliferativă, prototipul fiind GN poststreptococică, şi mai rar de nefrita interstiţială acută. În tabelul 27-3 sunt înscrise cele mai frecvente boli asociate cu sindromul nefritic. Determinarea nivelelor complementului seric reduce posibilităţile de diagnostic.

Glomerulonefrita poststreptococică (GNPS) apare ca o complicaţie după infecţia cu tulpinile nefritigene ale streptococului beta-hemolitic grup A. În statele nordice, faringita precede cel mai frecvent GNPS, care apare însă la mai puţin de 5% din cei afectaţi, după o perioadă de latentă de aproximativ 5-20 de zile. În sudul SUA, este mai frecventă piodermita streptococică, care determină GNPS la 50% din persoanele afectate. GNPS reprezintă prototipul de sindrom nefritic acut, fiind în mod tipic întâlnită la copii între 3 şi 12 ani, deşi se poate întâlni şi la adulţi. Ambele sexe sunt afectate în mod egal, boala fiind mai frecventă în America de Nord vara şi toamna. Bolnavul prezintă sindrom nefritic acut tipic, cu indispoziţie, urini cu aspect de cola, hipertensiune moderată, edeme periorbitale şi proteinurie non-nefrotică.

Rezultatele paraclinice includ prezenţa în urină a hematiilor, cilindrilor hematici, leucocitelor şi proteinelor, creşterea titrului antistreptolizinei O, complement seric redus (cu revenire la normal de regulă în 6-12 săptămâni) şi azotemie. Histologic, GNPS este o GN difuză proliferativă (celulele mezangiale şi endoteliale),şi exudativă (neutrofile şi monocite), cu depozite capilare granulare, grosolane, de IgG şi C_3 şi depozite subepiteliale, electrono-dense (evidenţiate în microscopie electronică), cu aspect de "cocoaşă" (hump-like) (Figura 27-3).

Diagnosticul diferenţial este cel al GN acute hipocomplementemice, şi include alte forme de GN postinfecţioasă (ex.:endocardita bacteriană, nefrita de shunt), lupusul eritematos sistemic (LES) şi GN membranoproliferativă. Diagnosticul se bazează pe apariţia manifestărilor renale tipice după o infecţie streptococică, hipocomplementemie şi determinări serologice. Deoarece diagnosticul este clar în majoritatea cazurilor, biopsia renală este indicată numai în formele atipice de boală la copil. Majoritatea adulţilor cu sindrom nefritic acut necesită biopsie renală pentru stabilirea diagnosticului.

Tabel 27-3 Diagnosticul diferenţial al sindromului nefritic acut

Complement seric redus	Complement seric normal
Glomerulonefrită acută postinfecţioasă	Nefropatia cu IgA
Glomerulonefrita membranoproliferativă	Glomerulonefrita rapid progresivă idiopatică
Tip I	Boala prin anticorpi anti-MBG
Tip II	Poliarterita nodoasă
Lupus eritematos sistemic	Granulomatoza Wegener
Endocardita bacteriană subacută	Purpura Henoch-Schönlein
Abcese viscerale	Sindromul Goodpasture
Nefrita de "shunt"	
Crioglobulinemia	

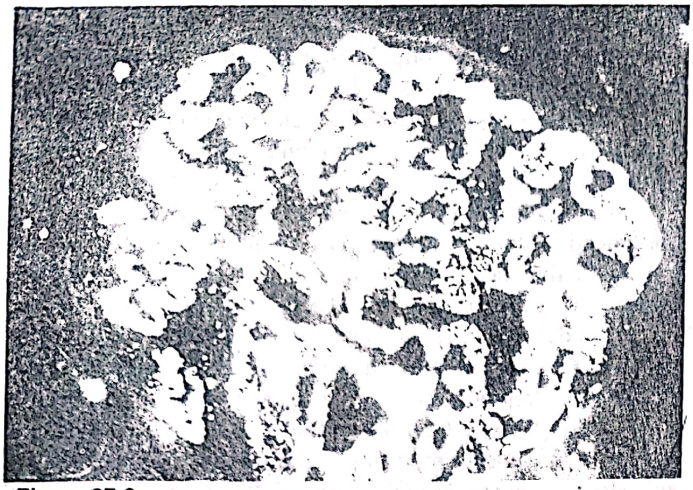


Figura 27-3

Evidențierea în imunofluorescență a depozitelor capilare granulare, grosolane

Nu există un tratament specific în GNPS, deşi antibioticele trebuiesc administrate în caz de culturi pozitive pentru Streptococus. Pentru tratamentul retenției de sodiu (manifestată prin hipertensiune, edeme, insuficiență cardiacă congestivă, şi alte semne) sunt necesare restricția de sare şi în unele cazuri administrarea de diuretice şi antihipertensive. Recuperarea completă apare la cel puțin 85-90% din pacienți. La unii pacienți (<2%), anomalii minore ale sedimentului urinar pot persista câțiva ani, dar progresia către insuficiență renală cronică este extrem de rară, producându-se în mod tipic doar la adulții în vârstă care fac boala. Mai puțin de 5% din pacienți au oligurie cu durată mai mare de 7-9 zile, prognosticul în acest caz fiind rezervat.

Glomerulonefrita postinfectioasă nestreptococică apare după infecții bacteriene (ex. stafilococice, pneumococice), infecții virale (ex. oreion, hepatită B, varicelă, mononucleoză infecțioasă, infecții cu virus coxsackie), infecții cu protozoare (ex. malaria, toxoplasmoza) precum şi alte infecții (ex. schistosomiaza, sifilisul). Trăsăturile clinice şi histologice sunt variabile în funcție de agentul infecțios. Cu toate acestea, majoritatea au trăsături similare cu GNPS şi un prognostic la fel de bun dacă infecția subiacentă este eradicată.

Glomerulonefrita asociată cu endocardita infecțioasă apare de regulă la pacienții cu interesare cronică a cordului drept şi hemoculturi negative. Se manifestă cel mai frecvent ca o formă medie de sindrom nefritic acut (hematurie şi proteinurie cu funcție renală moderat redusă). Un pattern similar se întâlneşte la pacienți cu şunt ventriculoatrial infectat (nefrita de shunt). Tabloul histologic şi în imunofluorescență este similar cu cel din GNPS, deşi leziunile sunt în general, mult mai focale şi segmentale. Rareori apare GN cu semilune, manifestată prin insuficiență renală acută. Eradicarea infecției cu antibioticul adecvat restabileşte funcția renală normală.

Glomerulonefrita asociată cu abcese viscerale, a fost mai frecvent descrisă la pacienții cu abcese pulmonare. Totuşi, s-au descris şi alte localizări ale abceselor. Apare sindrom nefritic acut cu GN proliferativă, frecvent asociată cu numeroase semilune. Spre deosebire de GNPS, nivelul complementului nu este de regulă scăzut, iar depozitele imune lipsesc frecvent. Terapia antibiotică restabileşte funcția renală doar în 50% din cazuri.

Lupusul eritematos sistemic, purpura Henoch-Schönlein şi crioglobulinemia mixtă esențială se pot prezenta ca GN acute, dar şi mai tipic, ele sunt asociate cu alte sindroame glomerulare, motiv pentru care vor fi discutate mai târziu.

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ (GNRP)

Glomerulonefrita rapid progresivă este un sindrom caracterizat prin hematurie nefronală (cilindri hematici şi/sau hematii dismorfe), cu insuficiență renală care se instalează în săptămâni sau luni şi prezența de semilune difuze glomerulare la biopsia renală (Figura 27-4) Clasificarea este dificilă, întrucât GNRP poate prezenta depozite imune (de tip anti-MBG sau complexe imune) sau acestea pot fi absente. În plus, boala glomerulară poate fi primară, idiopatică sau GNRP se poate suprapune pe alte afecțiuni glomerulare primare sau secundare. Clasificarea utilizată aici, se bazează pe informațiile obținute din biopsia renală în imunofluorescență (Tabel 27-4).

GN prin anticorpi anti-MBG, caracterizate prin depozite liniare capilare de IgG şi C_3 (Figura 27-5) şi formare extensivă de semilune, este responsabilă de 15-20% din totalitatea cazurilor de GNRP, deşi per ansamblu determină sub 5% din toate formele de GN.

Aproximativ două treimi din aceşti pacienți au sindrom Goodpasture, cu hemoragie pulmonară asociată. Restul au o formă idiopatică de GN prin anticorpi anti-MBG. Sindromul Goodpasture afectează bărbații tineri, de 6 ori mai frecvent decât femeile, şi se manifestă de regulă prin hemoptizii şi dispnee. GN idiopatică prin anticorpi anti-MBG este întâlnită la pacienții în vârstă (peste 50 de ani), afectând în mod egal ambele sexe. În ser sunt prezenți

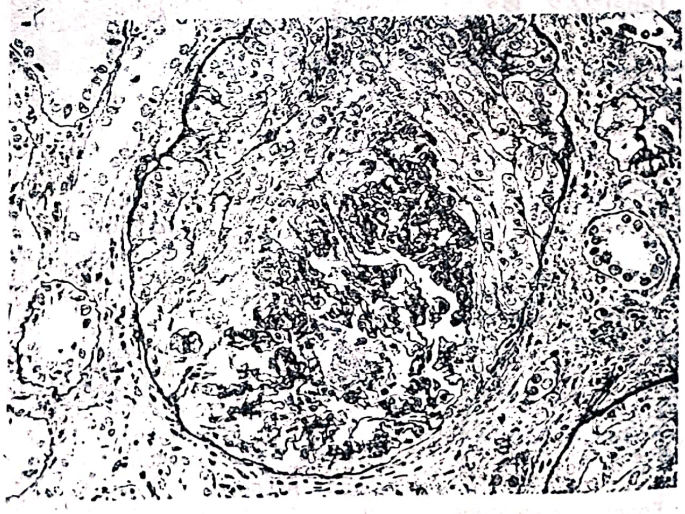


Figura 27-4

Glomerul cu semilune

Tabel 27-4 Tipuri de glomerulonefrită rapid progesivă (GNRP)

GNRP mediată prin anticorpi anti MBG (pattern liniar în imunofluorescență)
GNRP idiopatică prin anticorpi anti-MBG
Sindromul Goodpasture
Asociată cu alte boli glomerulare primare
Glomerulopatia membranoasă
GNRP mediată prin complexe imune (pattern granular în imunofluorescență)
GNRP idiopatică mediată prin complexe imune
Asociată cu alte boli glomerulare primare
Glomerulopatia membranoproliferativă (tip II>tip I)
Nefropatia cu IgA
Asociată cu boli glomerulare secundare
Glomerulonefrita postinfecțioasă
Lupus eritematos sistemic
Crioglobulinemia mixtă esențială
Purpura Henoch-Schönlein
GNRP fără mediație imună (Pattern negativ în imunofluorescență)
GNRP idiopatică pauci-imună (asociată cu ANCA)
Vasculite sistemice

anticorpi anti-MBG (detectabili prin imunofluorescență indirectă); C_3 seric este normal. Terapia constă în administrarea orală de doze mari de prednison, asociat cu plasmafereză.

Diagnosticul precoce şi tratamentul agresiv a crescut supraviețuirea la peste 50%, spre deosebire de 10-15% în urmă cu 10 ani.

GNRP prin complex imune este aproape întotdeauna asociată cu o altă afecțiune, diagnosticul corect putând fi realizat prin detectarea semnelor clinice şi de laborator ale acestor afecțiuni. Aproximativ 40% din cazurile de GNRP sunt de acest tip (depozite granulare de imunoglobuline şi complement). Prognosticul afecțiunii subiacente este agravat în prezența GNRP prin complexe imune, diagnosticul prompt şi tratamentul (aşa cum s-a descris anterior) fiind necesar pentru prezervarea funcției renale.

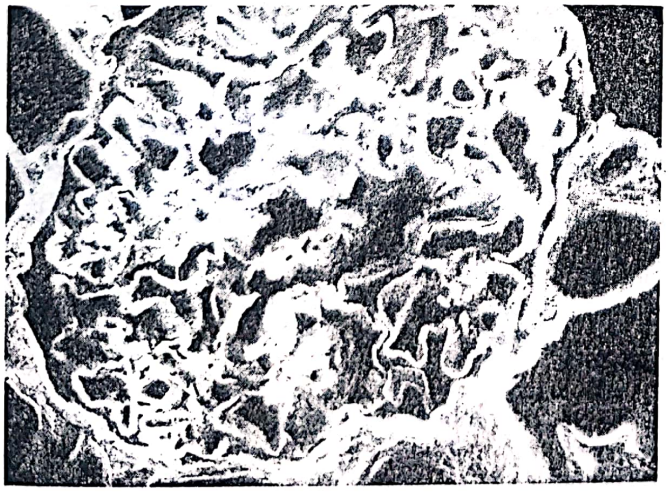


Figura 27-5

IgG cu pattern liniar, evidențiate în imunofluorescență

GNRP nemediată imunologic (denumită şi GN pauci-imună) este responsabilă de aproximativ 40% din GN cu semilune, fiind asociată cu una din vasculitele sistemice, ca poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, sau apare ca formă idiopatică, considerată ca vasculită limitată la capilarele glomerulare. Forma idiopatică se întâlneşte de regulă la pacienți în vârstă de 50-60 de ani, 25% din cazuri necesitând dializă în momentul diagnosticării. O caracteristică utilă diagnosticării, este prezența ANCA la aproximativ 80% din bolnavi cu GN pauci-imună. ANCA detectați prin imunofluorescență indirectă au două pattern-uri majore: C-ANCA (citoplasmic) şi P-ANCA (perinuclear). P-ANCA sunt mai frecvenți în GN pauci-imună necrotizantă şi cu semilune şi în poliarterită nodoasă microscopică. Bolnavii cu interesare sinusală (granulomatoză Wegener) au de regulă C-ANCA, deşi există un mare procent de suprapunere (overlap). Datorită succesului terapeutic în granulomatoza Wegener cu agenți citotoxici ca ciclofosfamida şi steroizii, mulți pacienți cu GN pauci-imună, ANCA-pozitivi, primesc un tratament similar, deşi durata tratamentului cu ciclofosfamidă este încă un subiect de dezbatere.

SINDROMUL NEFROTIC

Sindromul nefrotic este caracterizat prin prezența proteinuriei, hipoalbuminemiei, edemelor, hiperlipiduriei şi hiperlipidemiei. Depistarea unei proteinuriii > 3,5 g/24 ore/1,73 m^2 aşa numita proteinurie de domeniul nefrotic, este suficientă pentru diagnosticarea sindromului nefrotic. În tabelul 27-5 sunt prezentate leziunile renale asociate frecvent cu sindrom nefrotic. Aceste afecțiuni sunt divizate în funcție de prezența sau absența cilindrilor hematici (sediment urinar "activ" sau "inactiv"). Fiecare dintre aceste entități poate apare ca leziune renală primară sau secundară unei boli de sistem.

Tabel 27-5 Glomerulopatii asociate cu sindrom nefrotic

Proteinurie de domeniu nefrotic cu sediment urinar "inactiv" (sindrom nefrotic pur)
Boli glomerulare primare
Sindromul nefrotic din nefropatia glomerulară cu leziuni minime (nefroza lipoidică)
Glomerulopatia membranoasă
Glomeruloscleroza focală
Boli glomerulare secundare
Nefropatia diabetică (glomeruloscleroza Kimmelsteil Wilson)
Amiloidoza
Proteinurie de domeniu nefrotic cu sediment urinar "activ" (sindrom "mixt" nefrotic/nefritic)
Boli glomerulare primare
Glomerulopatia membranoproliferativă, tip I, II, III
Boli glomerulare secundare
Glomerulopatia memebranoproliferativă
Lupus eritematos sistemic
Purpura Henoch-Schönlein
Crioglobulinemia mixtă esențială

SINDROMUL NEFROTIC CU SEDIMENT URINAR "INACTIV"

Nefropatia glomerulară cu leziuni minime (NGLM)

Este cunoscută şi sub numele de nefroză lipoidică sau fără leziuni; mai mult de 85-90% din copiii cu sindrom nefrotic au ca substrat această afecțiune. În majoritatea cazurilor se instalează brusc la copii între 2 şi 6 ani, cu un raport bărbați-femei 2:1. La adulți, NGLM determină 15-20% din cazurile de sindrom nefrotic, şi are o distribuție egală pe sexe. Pe măsură ce copiii se apropie de adolescență şi vârsta adultă, incidența NGLM ca şi cauză a sindromului nefrotic diminuă, cu excepția cazurilor de asociere a unui neoplasm hematologic. Unii adulți cu neoplazii dezvoltă NGLM, mai ales în asociere cu boala Hodgkin.

Examenele paraclinice sunt caracteristice sindromului nefrotic tipic cu sediment urinar inactiv, funcție renală normală (cu excepția cazurilor de hipovolemie severă) şi complement seric normal. Histologic, microscopia optică este normală (de unde termenul de nefropatie fără leziuni), fără depozite de imunoglobuline şi complement. Microscopia electronică indică fuzionarea proceselor pediculate, ca o consecință a proteinuriei (Figura 27-1)

Evoluția naturală a NGLM la copii, constă într-o rată a remisiunilor spontane în peste 40-50% din cazuri. Datorită sensibilității evoluției proteinuriei la terapia steroidică, la majoritatea pacienților se face tratament cu prednison, în doze de 60 mg/m^2/zi la copii şi 1,5-2 mg/kg/zi la adulți. După 4 săptămâni (sau mai devreme, în caz de remisiune), se trece la terapia în zile alternative, cu doze de 25mg/m^2 la copii şi 0,9 mg/kg la adulți, timp de încă 4 săptămâni, cu reducerea dozelor în următoarele 4-6 luni. 85-90% din pacienții cu NGLM răspund la acest protocol (de regulă după 4 săptămâni la copii şi după opt săptămâni la adulți). Adulții peste 40 de ani pot necesita 16-20 de săptămâni de terapie steroidică înainte de obținerea remisiunii complete. După atingerea remisiunii complete, 40-50% din pacienți nu vor mai avea proteinurie sau au recăderi rare. Restul vor prezenta recăderi frecvente (mai mult de două pe an) sau devin steroiddependenți. Aceşti bolnavi pot beneficia de terapia adjuvantă cu agenți alchilanți citotoxici cum ar fi clorambucilul (0,15-0,2 mg/kg/zi) sau ciclofosfamida (2 mg/kg/zi), timp de 8-12 săptămâni. Există riscuri semnificative asociate cu folosirea acestor medicamente, ca insuficiență gonadică şi carcinogeneza, mai ales în caz de utilizare pe termen lung sau în combinație cu corticosteroizii. Studii recente indică utilitatea terapiei cu cyclosporină, la pacienți selectați, putând induce remisiune de lungă durată la cazurile steroid rezistente.

Aproximativ trei sferturi (3/4) din pacienți nu mai au boală după 10 ani, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 95%. Bolnavii au un risc crescut de infecții (în mod special infecții cu pneumococcus şi *Haemophilus*) şi tromboze de vene renale şi periferice. Apariția insuficienței renale cronice în NGLM este practic inexistentă. Pacienții care nu răspund la terapia steroidiană, au în general altă glomerulopatie, cel mai frecvent glomeruloscleroză focală.

Glomeruloscleroza focală (GSF)

Glomeruloscleroza focală determină 10-15% din cazurile de sindrom nefrotic idiopatic la copii şi 15-20% la adulți (Tabel 27-6). Deşi proteinuria severă şi edemele sunt de regulă prezente de la debut, unii pacienți prezintă proteinurie şi hematurie asimptomatică. În momentul diagnosticului sunt frecvent întâlnite hipertensiunea arterială, insuficiență renală şi hematuria microscopică. Complementul seric este normal.

Microscopia optică indică colaps focal şi segmental al anselor capilare şi scleroză mezangială, uneori asociată cu insudație hialină la marginea flocullusului sclerotic. Proliferarea sau infiltrația celulară sunt absente. Frecvent este prezentă fibroza interstițială focală. În glomerulul sclerotic segmental se observă din loc în loc depozite de IgM, C_3 şi ocazional de alte substanțe imunoreactive, a căror semnificație etiologică nu este cunoscută. În microscopia electronică este tipică absența depozitelor electrono-dense. Pacienții cu GSF asociată sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA) prezintă frecvent numeroase structuri tubuloreticulare în interiorul citoplasmei endoteliale, care reprezintă colecții de microtubuli, formați aparent ca răspuns la nivelele serice crescute de interferon. Aceste structuri sunt foarte frecvente şi la pacienții cu LES.

Aproximativ 30% din pacienți răspund la terapia steroidică , cu remisiuni durabile şi prognostic bun al funcției renale. Însă majoritatea (60-70%), mai ales cei cu sindrom nefrotic persistent, evoluează către insuficiență renală cronică (55% la 10 ani). Restul au o evoluție îndelungată cu recăderi şi remisiuni, cu instalare tardivă a insuficienței renale. Recăderea GSF pe rinichiul transplantat apare la 40% din bolnavi.

Consumatorii de heroină şi pacienții cu SIDA pot prezenta sindrom nefrotic şi leziuni histologice de GSF. În mod tipic, la aceşti pacienți evoluția nefavorabilă a bolii este mult mai rapidă, frecvent cu progresie către insuficiență renală cronică stadiul terminal în mai puțin de 1 an. O variantă de GSF este "glomerulopatia colabantă", entitate distinctă, predominantă la rasa neagră, caracterizată prin proteinurie masivă, insuficiență renală rapid progresivă şi trăsături distincte anatomo-patologice.

Tabel 27-6 Trăsăturile glomerulosclerozei focale şi segmentale

Proteinurie de domeniul nefrotic cu sediment urinar inactiv
Colaps segmental, focal al anselor capilare şi scleroză mezangială cu incluziuni hialine
Etiologie
Idiopatic
Glomerulonefrită "colabantă"
Secundar
Heroină
SIDA (sindrom de imunodeficiență dobândită)
Nefropatia de reflux

Deşi glomerulopatia colabantă este asemănătoare nefropatiei determinate de HIV (virusul imuno deficienţei umane), atât anatomo-patologic cât şi clinic, ea diferă de aceasta prin absenţa infecţiei HIV, a incluziunilor endoteliale tubuloreticulare.

Glomerulopatia membranoasă (NGM) (Tabel 27-7)

Glomerulopatia membranoasă are o evoluţie tipică, lent progresivă, cu remisiuni intermitente şi exacerbări. Remisiunea completă spontană apare la 25% din pacienţi, alţi 20-25% având o remisiune parţială (proteinurie <2 g dar peste 200 mg/zi). Aceşti bolnavi îşi menţin o RFG stabilă, timp de decade, restul de 50% ajung în stadiul terminal al insuficienţei renale cronice în 5-10 ani.

Tratamentul nefropatiei membranoase reprezintă un subiect controversat. În prezent se recomandă ca pacienţii cu prognostic favorabil pe termen lung (ex. copiii, adulţii cu proteinurie non-nefrotică) să nu primească tratament specific. Pacienţii adulţi, în special femeile sub 40 de ani, cu sindrom nefrotic (cu proteinurie moderată < 9 g/zi) şi funcţie renală normală, pot primi tratament conservator, fără steroizi sau agenţi citotoxici, observându-se remisiunea spontană sau progresivă a afecţiunii. Pacienţii cu proteinurie severă persistentă (> 9 g/zi), în special bărbaţii peste 40 de ani cu sindrom nefrotic simptomatic sau insuficienţă renală progresivă, pot fi trataţi cu combinaţii de medicamente citotoxice, ca metilprednison oral şi clorambucil intermitent, pentru o perioadă de 6 luni. Acest tratament creşte probabilitatea remisiilor şi reduce incidenţa insuficienţei renale cronice.

Nefropatia diabetică

Nefropatia diabetică reprezintă cea mai importantă cauză de insuficienţă renală cronică terminală în SUA, pacienţii diabetici reprezentând 35% din toţi bolnavii dializaţi. Incidenţa cumulativă a nefropatiei este de 30-50% în diabetul zaharat insulino-dependent şi de 10-15% în diabetul zaharat non-insulino-dependent. În acest ultim caz incidenţa nefropatiei poate fi mai mare la anumite populaţii (ex. indienii Pima). Datorită prevalenţei mari a diabetului zaharat non-insulino-dependent, această afecţiune determină un procent semnificativ de pacienţi cu insuficienţă renală cronică terminală. Datele curente susţin ideea că nefropatia diabetică este rezultatul direct al anomaliilor metabolice observate la diabetici şi că normalizarea metabolismului carbohidraţilor este un factor protectiv pentru dezvoltarea bolii renale. În stadiile precoce ale diabetului, unele dintre alterările biochimice pot duce la hiperfiltrare cu creşterea RFG cu 20-30% peste valorile normale.

Nefropatia diabetică este un sindrom clinic caracterizat prin albuminurie persistentă (> 300 mg/24h), reducerea lentă a RFG şi creşterea presiunii arteriale. Nefropatia este rară în primii 5 ani de diabet, după care incidenţa creşte, atingând un peak după aproximativ 15 ani de diabet. Numeroase studii au sugerat că microalbuminuria, definită ca excreţie a albuminei în urină > 30 mg/24 ore (20 µg/min) şi ≤300 mg/24 ore (200 µg/min), este un indicator predictiv puternic de apariţie a nefropatiei diabetice, în ambele tipuri de diabet zaharat. La aproximativ 1-5 ani de la apariţia microalbuminuriei, proteinuria creşte, putând fi detectată cu ajutorul dipstick-ului la analiza de rutină a urinii. Creşterea proteinuriei este asociată cu un risc semnificativ de apariţie sau agravare a hipertensiunii şi declin progresiv al funcţiei renale. Rata de progresie a bolii la pacienţii cu proteinurie este variabilă, dar în absenţa tratamentului, RFG scade cu aproximativ 1 ml/min/lună. Trebuie subliniat că un procent mare de pacienţi cu diabet zaharat non-insulino-dependent (spre deosebire de diabetul zaharat insulino-dependent) au proteinurie şi hipertensiune moderată la data diagnosticului, ceea ce indică posibilitatea ca alte boli să fie responsabile de leziunea renală. Într-adevăr, biopsiile renale au arătat că aproximativ o treime din pacienţii cu diabet zaharat non-insulino-dependent, au nefropatie care nu este determinată de diabet. În plus, în timp ce retinopatia diabetică este întâlnită la peste 90% din bolnavii cu diabet zaharat insulino-dependent, aproape o treime din pacienţii cu nefropatie diabetică demonstrată, nu au semne de retinopatie. Absenţa retinopatiei şi/sau insuficienţei renale fără proteinurie, prezenţa cilindrilor hematici şi a nivelelor reduse de complement, fac necesară căutatea altor cauze de boală renală.

Glomeruloscleroză nodulară Kimmelstiel-Wilson, reprezentând clasica leziune glomerulară diabetică, se întâlneşte numai la 15-20 % din pacienţii cu nefropatie diabetică. Constă în prezenţa de material hialin dispus nodular, cu expansiunea ariei mezangiale, care este înconjurată de anse capilare dilatate şi îngroşate uniform. Zonele nodulare au o distribuţie focală şi segmentală. Cea mai frecventă leziune este glomeruloscleroza difuză, care constă în prezenţa de material hialin dispus uniform în interiorul mezangiului, asociat cu modificări capilare asemănătoare celor descrise anterior. Arterioloscleroza hialină interesând atât arteriolele aferente cât şi eferente, atrofia tubulointestiţială şi fibroza, se întâlnesc atât în forma difuză cât şi în cea nodulară de glomeruloscleroză diabetică. Leziunile exudative "capsular drops" şi "fibrin caps"-constau în picături mici, eozinofilice pe partea parietală a capsulei Bowman sau pe faţa internă a ansei capilare. Prezenţa depozitelor liniare de IgG de-a lungul pereţilor capilari precum şi a depozitelor focale şi segmentale de IgM şi C_3 sunt nespecifice, putând fi determinate de captarea pasivă în glomeruli.

Tabel 27-7 Trăsături ale nefropatiei glomerulare membranoase

Proteinurie de domeniul nefrotic cu sediment urinar inactiv
Îngroşare a MBG, cu formare de "spike"-uri, depozite granulare de IgG şi complement, dispuse subepitelial cu caracter electronodens
Etiologia
· Idiopatică
Secundară
Infecţii: sifilis, hepatita B
Neoplazii: carcinoame pulmonare, gastrice, de sân
Medicamente: săruri de aur, D-pencilamină, captopril
Boli de colagen: lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, boala mixtă de ţesut conjuctiv

Intervențiile terapeutice majore în nefropatia diabetică constau în controlul sever al glicemiei, terapie antihipertensivă şi reducerea proteinelor din alimentație. Controlul strict al glicemiei previne microangiopatia diabetică la animalele de experiență, existând dovezi că euglicemia la persoanele cu diabet precoce ar avea un efect similar. Controlul valorilor presionale încetineşte rata de declin a filtrării glomerulare. Numeroase dovezi sugerează că inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IEC) au un efect antiproteinuric mult mai marcat decât a altor agenți antihipertensivi. Nu se ştie încă dacă IEC sunt singurele medicamente care protejează funcția glomerulară. Practica curentă constă în utilizarea IEC la pacienți cu nefropatie diabetică incipientă sau manifestă. Utilizarea lor este recomandată, deşi nedovedită, la pacienții cu microalbuminurie, chiar în prezența unei presiuni arteriale normale. În nefropatia diabetică, restricția proteică reduce rata de progresie a bolii glomerulare.

Amiloidoza

Amiloidoza sistemică se clasifică în patru tipuri în funcție de compoziția chimică a depozitelor fibrilare, care corespund pattern-urilor clinice denumite primar, secundar, ereditar şi asociat dializei. Cea mai întâlnită formă în SUA este amiloidoza primară sau AL, reprezentând o discrazie a celulelor plasmatice. Amiloidoza secundară, care apare în cursul proceselor cronice inflamatorii sau infecțioase, prezintă depozite alcătuite din proteinele AA. Există câteva forme ereditare, autosomal dominante, dintre care cea mai cunoscută este polineuropatia amiloidică secundară primară. Cea de-a patra formă se observă la pacienții hemodializați cronic, fibrila de amiloid fiind alcătuită din β_2-microglobulină. În amiloidoza AA sau AL, până la 80% din bolnavi au interesare renală. Sindromul nefrotic este manifestarea inițială la 75% din persoanele cu amiloidoză secundară şi la 25% dintre pacienții cu amiloidoză primară, reprezentând o complicație rară în amiloidoza familială. Frecvent diagnosticul nu este suspectat pe baza manifestărilor clinice, fundamentându-se după efectuarea biopsiei renale (Figura 27-6).

Nu există teste biochimice patognomonice pentru diagnostic, acesta punându-se numai după biopsia tisulară. Aspiratul de țesut adipos abdominal este pozitiv pentru amiloid la majoritatea pacienților cu amiloidoză primară, la 65% din cei cu amiloidoză secundară şi numai la o minoritate din cei cu amiloidoză asociată dializei. Chiar când diagnosticul de amiloidoză este cert, biopsia renală are rolul de a exclude alte afecțiuni. Nu există tratament specific pentru amiloidoză. La pacienții cu amiloidoză primară s-au utilizat colchicină, melphalan şi prednison. Colchicina este medicamentul de elecție în amiloidoza secundară din febra Mediteraneeană familială.

Sindromul nefrotic cu sediment urinar "activ"

Mulți pacienți se prezintă cu sindrom nefrotic pur. Unii bolnavi cu afecțiuni glomerulare prezintă un pattern "mixt" de

Figura 27-6

Evidențierea caracterului fibrilar neramificat al amiloidului în microscopie electronică

sindrom nefrotic/nefritic; acest lucru se întâlneşte în diversele forme de glomerulopatie membranoproliferativă, în LES, purpura Henoch-Schönlein şi crioglobulinemia mixtă esențială.

Tipuri de glomerulopatie membranoproliferativă (GNMP)

Glomerulopatia membranoproliferativă este o boală a tinerilor, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate între 5 şi 30 de ani. GNMP reprezintă 10-15% din totalitatea cazurilor de sindrom nefrotic idiopatic. Manifestările clinice sunt variabile, 50% dintre pacienți prezentând sindrom nefrotic, 25-30 proteinurie asimptomatică şi 15-20% sindrom nefritic acut. Indiferent de pattern-ul major, aproape întotdeauna sunt prezente hematuria şi proteinuria. Nivelul seric al C_3 este redus în peste 70% din cazuri, la debutul afecțiunii. Astfel, GNMP trebuie diferențiată de alte forme de GN hipocomplementemice (Tabelul 27-8). Glomerulopatia membranoproliferativă este caracterizată prin îngroşarea difuză a anselor capilare şi hipercelularitate mezangială, frecvent cu accentuare lobulară. Există câteva subtipuri: Tipul I de GNMP are depozite subandoteliale, cu interpoziție mezangială care produce separarea anselor capilare (vezi Figura 27-1).

Tipul II (boala depozitelor dense) se caracterizează prin prezența de depozite mari, electrono-dense care îngroaşă MBG. Examenul în imunofluorescență în ambele tipuri I şi II, indică existența depozitelor extensive, granulare de C_3 în ansele capilare, frecvent cu absența imunoglobulinelor. Există variante morfologice de GNMP, cu trăsături similare tipului I sau II, cunoscute ca GNMP tip III.

Tabel 27-8 Caracteristici ale glomerulopatiei membranoproliferative

Proteinurie de domeniul nefrotic, cu sediment urinar "activ"
Idiopatică
Tip I: hipercelularitate mezangială şi dedublarea membranei bazale glomerulare
Tip II: hipercelularitate mezangială şi "depozite dense" în MBG
Tip III: Variante morfologice
Modificări de tip I, plus depozite subepiteliale
Modificări intermediare între tipul I şi tipul II
Secundară (asociată altor boli)
Hepatita C şi B
Lupus eritematos sistemic
Crioglobulinemia mixtă esenţială
Siclemia
Lipodistrofia parţială (tip II)

MBG = membrana bazală glomerulară

Patogenia este necunoscută, fiind sugerată o legătură cu anomaliile activării complementului. Prezenţa lui C_3 nefritic factor este cel mai probabil un fenomen asociat şi nu o cauză a GNMP; prezenţa sa se pare că nu modifică prognosticul.

Glomerulopatia membranoproliferativă este o afecţiune lent progresivă, 30% dintre pacienţi ajungând în stadiul de insuficienţă renală cronică după 10 ani de evoluţie. Indicatorii de prognostic prost sunt reprezentaţi de prezenţa sindromului nefrotic sau a insuficienţei renale în momentul diagnosticului.

Remisii spontane ale proteinuriei pot apare în mod spontan, ocazional, dar acest lucru nu influenţează evoluţia pe termen lung a bolii. În prezent nu există un consens asupra unui regim terapeutic sigur şi eficient în GNMP, fiind utilizate combinaţii de steroizi şi medicamente citotoxice sau antiagregante plachetare.

GNMP tip II recidivează în procent de 100% pe rinichiul transplantat, recurenţa tipului I fiind mult mai redusă (aproximativ 25%). Cu toate acestea, recurenţa nu influenţează supravieţuirea pe termen lung a grefei.

Glomerulonefrita din lupusul eritematos sistemic (LES)

Lupusul eritematos sistemic apare frecvent la femeile tinere, deşi se poate întâlni la ambele sexe şi la orice vârstă. Determină 5-10% din cazurile de sindrom nefrotic, acesta putând fi manifestarea de debut, la bolnavi cu LES, fără nici o altă simptomatologie. LES se suspicionează la orice persoană, în special la femeile tinere, care prezintă proteinurie acompaniată de hematurie, şi de nivele reduse ale complementului.

Boala renală poate fi manifestarea de debut a LES. Diagnosticul se bazează pe evidenţierea serologică a anticorpilor antinucleari, asociaţi cu procesul inflamator multiorganic. 85-90% din bolnavii cu LES au interesare renală, variind de la modificări glomerulare minime la sindrom nefritic şi/sau nefrotic. Dacă se practică biopsie renală, practic toţi pacienţii cu LES au leziuni renale. Sindromul nefrotic cu sediment "nefritic" este cel mai frecvent, 10-15% din bolnavi având şi insuficienţă renală. Nivelul seric al complementului este de regulă scăzut în timpul perioadelor de activitate a bolii renale. Un număr mic de pacienţi au GNRP, cu numeroase semilune celulare şi deteriorare a funcţiei renale în câteva săptămâni.

Manifestările clinice şi severitatea bolii renale se corelează cu substratul anatomo-patologic, clasificat conform schemei OMS (Tabel 27-9).

Se consideră că prezenţa şi nivelul depozitelor subendoteliale, observate în microscopia electronică, sunt indicatori buni de urmărire ai progresiei.

Tratamentul nefritei lupice este controversat, pacienţii din clasele I şi II neavând nevoie de terapie pentru leziunile renale. În aceste cazuri, indicaţiile terapeutice depind de manifestările extrarenale. Pacienţii cu boală renală uşoară sau moderată, cu leziuni glomerulare focale (detectate în microscopie optică), vor primi cele mai mici doze posibile de steroizi şi vor fi supravegheaţi cu atenţie. În cazul GN proliferative difuze (clasa IV) numeroase studii pe termen lung au arătat că asocierea unui medicament citotoxic la schema cu prednison este benefică, favorizând prezervarea funcţiei renale.

Glomerulopatiile pot fi proliferative (tipul II, III şi IV) sau membranoase (tipul V), tipul cu proliferare marcată (tip IV) fiind asociat cu cel mai prost prognostic.Aproape invariabil se evidenţiază numeroase imunoglobuline şi diverse componente ale complementului la nivelul MBG şi mezangiului (Figura 27-7; vezi Figura 27-1).

Tabel 27-9 Clasificarea histologică, trăsăturile clinice şi prognosticul nefritei lupice

Tip histologic	Clasa OMS	Frecvenţa* (%)	Proteinuria* (%)	Sindrom nefrotic+ (%)	Insuficienţă renală++ (%)
Normal	I	<5	-	-	-
Mezangial	II	15	70	0	~10
GN proliferativă focală	III	20	100	15	~20
GN proliferativă difuză	IV	50	100	~90	75
GN membranoasă	V	15	100	~90	20

* Procentul de pacienţi cu lupus care prezintă această leziune la biopsie
\+ Proteinurie peste 3g/24 ore
++ Creatinina serică peste 1,2 mg/dl sau azot ureic sanguin peste 25 mg/dl
OMS = Organizaţia Mondială a Sănătăţii
Adaptat după Couser WG: Afecţiunile glomerulare In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p566.

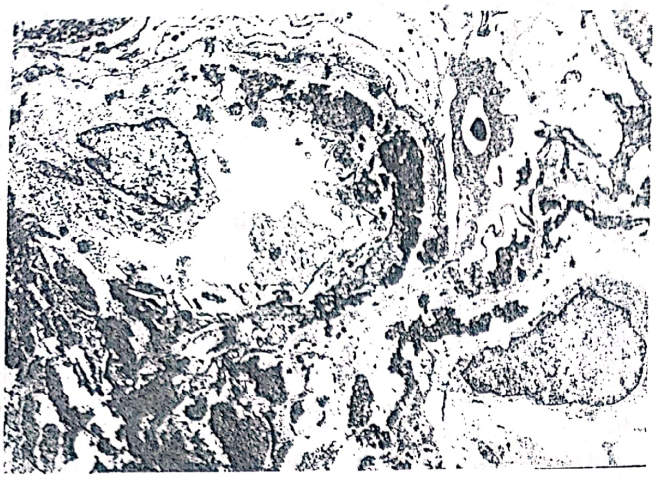


Figura 27-7

Microscopie electronică la un pacient cu lupuseritematos sistemic: a) depozite masive subendoteliale, b) depozite rare subepiteliale şi c) depozite mezangiale.

Bolnavii cu lupus eritematos sistemic tolerează dializa la fel de bine ca şi alţi pacienţi fără boală lupică. Din motive încă necunoscute, bolnavii dializaţi prezintă o ameliorare marcată a manifestărilor extrarenale. Transplantul renal este de asemenrea bine tolerat, recurenţa glomerulonefritei lupice fiind relativ rară.

Purpura Henoch-Schönlein (PHS)

Purpura Henoch-Schönlein apare mai frecvent la copii (afectează mai ales băieţii), fiind caracterizată prin leziuni purpurice pe fese şi picioare, episoade de dureri abdominale, artralgii, febră, indispoziţie şi proteinurie (frecvent de domeniul nefrotic) cu hematurie şi cilindri hematici. Nivelul seric al C_3 este normal, deşi CH_{50} poate fi scăzut.

Glomerulul prezintă grade variate de hipercelularitate mezangială şi formare de semilune; prognosticul afecţiunii se înrăutăţeşte pe măsură ce proliferarea se accentuează. Rareori apare o formare exuberantă de semilune, asociată cu insuficienţă renală rapid progresivă.

Depozitele mezangiale de IgA şi C_3 sunt proeminente, având un caracter electrono-dens în microscopie electronică. Examinarea în imunofluorescenţă a tegumentului normal sau afectat de leziune indică prezenţă de IgA şi C_3 în capilarele dermice.

Purpura Henoch-Schönlein are o evoluţie benignă, autolimitată, cu remisiuni şi recăderi, de regulă vindecându-se după câteva luni sau ani. Mai mult de jumătate din pacienţi îşi revin complet, dar aproximativ 10% progresează către insuficienţă renală cronică. Sindromul nefrotic presistent, sindromul nefritic acut la debut şi vârsta înaintată sunt factori de prognostic nefavorabil. Mijloacele terapeutice sunt ineficiente, dar formarea extensivă de semilune trebuie tratată agresiv. Recurenţa pe rinichiul transplantat este rară.

Crioglobulinemia mixtă esenţială

Crioglobulinele mixte alcătuite din factor reumatoid IgM monoclonal şi IgG policlonale sunt caracteristice crioglobulinemiei mixte esenţiale. De regulă afectează femeile de vârstă medie, fiind caracterizată prin purpură, febră, fenomene Raynaud, artralgii şi slăbiciune. Manifestările renale apar la 40-50% din cazuri, variind de la proteinurie şi/sau hematurie la sindrom nefritic acut. Mulţi pacienţi sunt hipocomplementemici, cu reducerea fracţiunilor iniţiale ale complementului cum ar fi C_4 redus şi C_3 normal. Astfel, prezenţa purpurei palpabile la pacienţi cu proteinurie şi hematurie, cu titru înalt de factor reumatoid, cu sau fără nivel scăzut de C_4 este foarte sugestivă în diagnosticul crioglobulinemiei mixte esenţială. Aspectul histologic este de glomerulonefrită proliferativă difuză, cu trombi hialini intraluminali. IgG, IgM şi C_3 sunt de regulă prezente subendotelial şi în mezangiu.

Aproximativ 50% din pacienţii cu crioglobulinemie mixtă esenţială IgG-IgM, au infecţie cu virus hepatic C. În acest caz, în crioglobuline şi în depozitele renale se pot întâlni anticorpi anti-virus hepatic C, antigenul core al virusului hepatic C şi ARN-ul viral. La toţi pacienţii este necesar un screening pentru prezenţa hepatitei C; în cazurile pozitive, se administrează tratament cu alpha-interferon. Pacienţii cu insuficienţă renală sau sindrom nefritic acut, de regulă progresează către stadiul terminal al insuficienţei renale. Cu toate acestea, rata generală de supravieţuire la pacienţii cu manifestări renale este aprox. 75%. Reducerea crioprecipitatelor circulante prin plasmafereză, îmbunătăţeşte prognosticul în caz de afectare renală severă.

ANOMALIILE URINARE ASIMPTOMATICE

O mare varietate de leziuni renale pot prezenta proteinurie izolată sau hematurie , cu sau fără proteinurie. (Tabel 27-10). Proteinuria izolată, fără hematurie, este de regulă o descoperire întâmplătoare la un pacient asimptomatic. Excreţia este în general sub 2 g/24 de ore, cu sediment urinar inactiv şi funcţie renală normală. 60% dintre aceşti pacienţi au aşa-numita proteinurie posturală, care dispare în clinostatism şi reapare în ortostatism. Prognosticul pe termen lung al proteinuriei izolate (posturate sau non-posturate) este excelent, în majoritatea cazurilor excreţia proteică reducându-se progresiv.

Tabel 27-10 Anomalii urinare asimptomatice

Proteinuria izolată
Proteinuria fără hematurie
Proteinuria posturală
Hematuria izolată (cu sau fără proteinurie)
Nefropatia cu IgA (boala Berger)
Nefrite ereditare
Sindrom Alport
Boala membranei bazale subţiri
Hematuria recurentă benignă

Figura 27-8

Depozite mezangiale de IgA vizibile în imunofluorescență

Totuşi, la unii pacienți, proteinuria izolată reprezintă o manifestare precoce a unei boli glomerulare severe, ca nefropatia glomerulară membranoasă, nefropatia diabetică sau amiloidoza. Proteinuria moderată poate apare în bolile febrile, insuficiență cardiacă congestivă sau procesele infecțioase.

Hematuria cu sau fără proteinurie, la un pacient asimptomatic, poate reprezenta descoperirea precoce, întâmplătoare a unei boli glomerulare, ca LES, purpura Henoch-Schönlein, GN postinfecțioasă, sau a hipercalciuriei idiopatice la copii. Hematuria asimptomatică este totodată prima manifestare a unor boli specifice glomerulare, discutate ulterior.

Nefropatia cu IgA (Boala Berger)

Această boală este caracterizată prin depozite mezangiale de IgA (Figura 27-8). Reprezintă diagnosticul final în peste 50% din cazurile de hematurie asimptomatică. A devenit principala cauză de boală glomerulară primitivă în SUA şi Europa. Manifestarea clinică tipică este hematuria macroscopică după un episod infecțios viral, bărbații fiind afectați de trei ori mai frecvent decât femeile, iar albii mai frecvent decât negrii. Mulți pacienți prezintă hematurie asimptomatică descoperită întâmplător, asociată cu proteinurie uşoară sau medie. Majoritatea bolnavilor au vârste între 15 şi 35 de ani. După rezolvarea hematuriei macroscopice, persistă de regulă hematuria microscopică. Proteinuria uşoară, sub 1 g/zi este frecventă, dar proteinuria de domeniul nefrotic este întâlnită la 10% dintre pacienți. Complementul seric este normal.

Modificările în microscopia optică variază de la aspectul de glomeruli normali (gradul I), la hipercelularitate mezangială (gradul II) şi la anomalii mixte care includ scleroza segmentală, formarea de semilune, atrofia tubulară şi fibroza interstițială (gradul III). Prezența depozitelor mezangiale de IgA observate în microscopie optică, chiar în glomerulii neafectați, sunt caracteristici acestei boli (vezi Figura 27-1); unii pacienți pot avea şi depozite de IgG şi C_3.

Insuficiența renală progresivă se dezvoltă la 20-30% din pacienți, după 20 de ani de evoluție. Unii prezintă o evoluție rapidă, cu instalarea insuficienței renale în 4 ani. Indicatorii de prognostic prost includ proteinuria de domeniul nefrotic, hipertensiunea arterială şi modificările de gradul III la biopsia renală. Nu există un tratament eficient până în prezent. Depozitele mezangiale de IgA reapar frecvent pe rinichiul transplantat, având însă un efect minim pe termen lung asupra funcției renale.

Nefrita ereditară (Sindromul Alport)

Apare de regulă în copilărie, fiind caracterizată prin hematurie macroscopică recidivantă, cu sau fără dureri lombare vagi sau dureri abdominale. Proteinuria uşoară este frecvent prezentă, dar sindromul nefrotic este rar. Surditatea de percepție se întâlneşte la 50% dintre pacienți. Istoricul familial poate indica diverse pattern-uri de transmitere genetică, cel mai frecvent fiind cel X-linkat. Bărbații fac boala mai frecvent decât femeile, dezvoltând de regulă insuficiență renală în jurul vârstei de 30 de ani. În microscopia optică se observă celule interstițiale spumoase nespecifice, imunofluorescența fiind negativă pentru imunoglobuline şi complement. Anomaliile ultrastructurale diagnostice includ alternanță de zone subțiri cu zone îngroşate ale capilarelor glomerulare, cu laminarea şi dedublarea MBG.

Nu există un tratament eficient până în prezent. S-a demonstrat că MBG a pacienților cu sindrom Alport nu reacționează cu anticorpii anti-MBG, ceea ce semnifică absența unor antigene din structura MBG. Ca urmare, deşi sindromul Alport nu recidivează pe rinichiul transplantat, allografa, prin prezența antigenelor din MBG, poate induce formarea de anticorpi anti-MBG.

Boala membranei bazale subțiri

Afectează ambele sexe în mod egal, având frecvent un caracter familial, fără o transmitere X-linkată. Boala este caracterizată prin hematurie micrsocopică, fără proteinurie; apare la adulții tineri asimptomatici. Examenul în microscopie optică şi în imunofluorescență este negativ, microscopia electronică demonstrând o subțiere marcată a MBG. Prognosticul este excelent, deşi s-a raportat un procent redus de pacienți care evoluează spre insuficiență renală.

Hematuria recurentă benignă

Acest diagnostic este stabilit la pacienții cu hematurie asimptomatică, la care alte posibilități sunt excluse. În majoritatea cazurilor afectează adulții tineri, care prezintă hematurie microscopică sau macroscopică asociată cu boli febrile, exerciții fizice sau imunizări. Biopsia renală este normală în majoritatea cazurilor, uneori evidențiindu-se proliferare mezangială focală sau difuză. Imunofluorescența este negativă sau indică prezența de IgM sau IgG cu C_3 sau C_3 izolat. Studiile ultrastructurale sunt variabile, în

majoritatea cazurilor descriindu-se glomeruli normali, deşi la unii pacienți se evidențiază depozite electronodense în MBG şi/sau mezangin. Prognosticul global este excelent, în 50% din cazuri obținându-se remisiunea după 5 ani, şi într-un procent mic de cazuri observându-se declinul funcției renale.

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ (GNC)

Glomerulonefrita cronică reprezintă modalitatea de evoluție a multor boli glomerulare asociate cu reducerea progresivă a nefronilor funcționali. În stadiile inițiale se observă proteinurie uşoară, reducere discretă a RFG şi hipertensiune minimă. În mod inevitabil, aceşti pacienți evoluează către insuficiență renală cronică-stadiul terminal (vezi capitolul 31). Diferențierea acestor pacienți de cei cu boli nonglomerulare, ca de exemplu nefroscleroza hipertensivă, este dificilă. Prezența proteinuriei masive şi/sau hematuriei glomerulare, sugerează diagnosticul de glomerulonefrită. Din păcate, aceşti pacienți se prezintă la medic într-un stadiu avansat al bolii, când diagnosticul corect nu mai poate fi sigur.

BIBLIOGRAFIE

Couser WG: Glomerular disordes. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 551-568.

Couser WG: Glomerular and vascular diseases. *In* Jacobson HR, Striker GE, lahr S (eds.): The Principles and Practice of Nephrology. 2nd ed. St. Louis, Mosby - Year Book Inc., 1995, pp 102-200.

Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG: Primary glomerular diseases. *In* Brenner BM (ed.): The Kidney. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1392-1497.

Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG: Secondary glomerular diseases. *In* Brenner BM (ed.): The Kidney. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1498-1596.

Shah SV (ed.): Mechanism of glomerular injury. Semin Nephrol 1991; 11:253-372.

28

Afecțiuni majore nonglomerulare

NEFROPATIA TUBULOINTERSTIȚIALĂ

Sub denumirea de nefropatii tubulointerstiţiale sunt cuprinse un grup de afecţiuni care interesează în principal tubii renali şi interstiţiul, cu o relativă cruţare a glomerulilor şi vaselor renale. În funcţie de ritmul de progresie al insuficienţei renale, nefropatiile interstiţiale pot fi clasificate în două categorii: (1) nefrite interstiţiale acute (NIA), care determină declinul rapid al funcţiei renale (zile, săptămâni), caracterizate histologic prin infiltrat inflamator acut, şi (2) nefropatii interstiţiale cronice, la care declinul funcţiei renale este lent, progresiv, iar histologic, predomină fibroza interstiţială, cu infiltrat inflamator redus, cu celule rotunde.

NIA

Nefrita interstiţială acută este un sindrom clinico-patologic, caracterizat prin instalare brutală a semnelor clinice de disfuncţie renală, asociată cu infiltrat inflamator celular, abundent, la nivelul interstiţiului renal. Este o cauză importantă de insuficienţă renală acută (IRA), determinând 10-20% din cazurile IRA.

Etiologie

Cele mai frecvente cauze de NIA sunt înscrise în Tabelul 28-1. Cele mai clare cauze de NIA sunt cele legate de terapia medicamentoasă, fiind implicate în special antibioticele şi antiinflamatoriile non-steroidiene. Septicemia de orice cauză poate determina NIA, o predilecţie particulară pentru inducerea NIA având leptospira, legionella şi mononucleoza.

Pielonefrita acută, din punct de vedere histologic este o formă de NIA. Mecanismul de producere al nefritei este în acest caz invazia bacteriană directă a medularei renale, spre deosebire de formele alergice de NIA descrise anterior. Manifestările clinice de pielonefrite acute sunt cele ale unei infecţii, cu febră, frisoane şi dureri lombare, rareori ajungându-se la IRA. Glomerulonefritele severe, deşi acompaniate uneori de infiltrat interstiţial inflamator, sunt în general excluse din cauzele de NIA. La unii pacienţi, cum ar fi cei cu lupus eritematos sistemic (LES), inflamaţia interstiţială este mult mai marcată decât gradul leziunii glomerulare, astfel că nefrita interstiţială reprezintă principala manifestare a bolii.

Trăsături clinice

Manifestarea clinică majoră a NIA este insuficienţa renală acută. În cursul NIA de cauză medicamentoasă poate apare febră, rash cutanat, eozinofilie şi artralgii. Absenţa uneia sau a tuturor acestor manifestări este comună, neexcluzând astfel diagnosticul de NIA. Hipertensiunea şi edemele, trăsături caracteristice glomerulonefritelor acute, sunt rare în NIA.

Nefrita interstiţială acută este frecvent acompaniată de semne de inflamaţie renală, anomaliile urinare furnizând frecvent cheia de diagnostic etiologic la un pacient cu IRA. Hematuria , frecvent macroscopică, este comună în NIA determinată de medicamente, la fel ca şi leucocituria sterilă şi cilindrii leucocitari. Eozinofiluria este înalt sugestivă pentru NIA, dar este rar observată. Prezenţa eozinofilelor în urină necesită efectuarea colorației Wright. Cilindrii hematici sunt rareori asociaţi cu NIA, făcând dificil diagnosticul diferenţial cu glomerulonefritele. Proteinuria uşoară sau medie este prezentă la majoritatea pacienţilor.

NIA medicamentoasă se tratează prin întreruperea administrării agentului determinant. În caz de proces infecţios, se înlocuieşte antibioticul. În majoritatea cazurilor, funcţia renală revine la normal în câteva săptămâni. Terapia de scurtă durată cu doze mari de corticosteroizi (1 mg/kg/zi de prednison, 1-2 săptămâni) accelerează recuperarea, având însă un risc la pacienţii cu infecţie subiacentă; eficienţa terapiei cortizonice nu a fost pe deplin stabilită.

Nefropatia tubulointerstiţială cronică

Nefropatia tubulointerstiţială cronică este o entitate clinicopatologică, caracterizată prin instalarea lent progresivă a insuficienţei renale, proteinurie non-nefrotică, defecte tubulare functionale şi fibroză interstiţială cu atrofii şi pierderi de tubi renali. Nefropatia interstiţială cronică reprezintă o cauză importantă de insuficienţă renală, determinând 15-30% din cazurile de insuficienţă renală cronică, terminală.

Tabel 28-1 Cauze de nefrită interstițială acută

Medicamente	Agenți antimicrobieni
	Peniciline (în special meticilină)
	Rifampicină
	Sulfonamide
	Ciprofloxacin
	Cefalosporine
	Antiinflamatorii non-steroidiene
	Allopurinol
	Diuretice tiazidice
Boli infecțioase sistemice	Legioneloză
	Leptospiroză
	Infecții streptococice
	Infecții cu citomegalovirus
	Mononucleoza infecțioasă
Infecții renale primitive	Pielonefrita acută bacteriană
Boli imunologice	Rejetul de transplant
	Lupusul eritematos sistemic
Idiopatică	

Diagnostic și trăsături clinice

Nefropatia tubulointerstițială cronică este caracterizată prin defecte tubulare, disproporționat de severe față de gradul retenției azotate, precum și prin absența manifestărilor caracteristice bolilor glomerulare (cilindri hematici sau sindrom nefrotic) (Tabel 28-2). Majoritatea pacienților cu nefropatie interstițială cronică au semne clinice minore sau absente de inflamație renală activă. Examenul de urină poate evidenția piurie moderată și hematurie minimă, în majoritatea cazurilor lipsind cilindrii celulari.

Anumite cauze de nefrită interstițială cronică afectează în principal un segment specific al nefronului, alterând numai anumite funcții tubulare, care sunt îndeplinite de acel segment. Mielomul multiplu sau intoxicația cu metale grele, afectează predominant tubul proximal, determinând acidoză tubulară renală, glicozurie, aminoacidurie și uricozurie.

Tabel 28-2 Trăsături clinice care sugerează diagnosticul de nefropatie tubulointerstițială cronică

- Acidoză metabolică hipercloremică (disproporționată față de gradul insuficienței renale)
- Hiperkaliemie (disproporționată față de gradul insuficienței renale)
- Scăderea capacității maxime de concentrare a urinii (poliurie, nocturie)
- Sindrom Fanconi parțial sau complet
  - fosfaturie
  - bicarbonaturie
  - aminoacidurie
  - glicozurie
- Examenul de urină
  - poate fi normal sau conține elemente celulare; absența cilindrilor hematici
  - proteinurie moderată (<2 g/24 ore); absența proteinuriei nefrotice

Acidoza tubulară renală distală, pierderea de sare și hiperkaliemia apar în leziunile izolate ale tubului distal, așa cum se întâmplă în obstrucții cronice sau amiloidoză. În nefropatia la analgetice, în siclemie sau în polichistoza renală, datorită leziunilor medulare, scade capacitatea de concentrare a urinii.

Cauze specifice de nefropatii tubulointerstițiale cronice (Tabel 28-3)

Obstrucția tractului urinar

Este cea mai importantă cauză de nefropatie tubulointerstițială cronică, fiind discutată ulterior în acest capitol.

Pielonefrita cronică și nefropatia de reflux

Termenul de *pielonefrită cronică* a fost utilizat anterior pentru a descrie ceea ce azi numim nefropatie tubulointerstițială cronică. În prezent, termenul este rezervat situației în care radiologic se demonstrează deformări tipice ale bazinetului și calicelor, mai accentuate la nivelul polului superior și inferior renal. Bacteriuria izolată este improbabil să determine leziune renală cronică. Pielonefrita cronică apare în caz de reflux vezicoureteral sau în infecții ale tractului urinar asociate cu obstrucție. Instalarea proteinuriei masive este cauzată de scleroza segmentală și focală, care apare în asociere cu refluxul, fiind un semn de prognostic nefavorabil.

Medicamentele

NEFROPATIA LA ANALGETICE. Consumul exagerat de analgetice, ca fenacetina sau acetaminofenul (fenacetina este metabolizată în acetaminofen), de regulă în combinație cu aspirina, poate determina nefrită interstițială cronică. Nefropatia analgezică este mai frecventă la femei (de regulă de vârstă medie), care au consumat cantități mari (>3 kg) de combinații antipiretice-analgezice. Frecvent pacienții nu recunosc consumul de analgezice, astfel că în caz de suspiciune, se încearcă identificarea nefropatiei la analgetice. Frecvent se asociază stressul emoțional, tulburările neuropsihiatrice și afecțiunile gastrointestinale. Anemia, prezentă la majoritatea pacienților este mai mare decât gradul insuficienței renale, în parte datorită pierderii gastrointestinale de sânge. Eliminarea unei papile necrozate în tractul urinar se însoțește de hematurie macroscopică, dureri în flancuri (colică ureterală), histurie și declin rapid al funcției renale. Diagnosticul poate fi sugerat de modificările urografiei intravenoase sau al pielografiei retrograde, cu defecte de umplere caliceală date de prezența papilei necrozate (semnul inelului). Necroza papilară, în absența altor cauze determinante (ex. diabet zaharat, obstrucție de tract urinar, frecvent cu infecție sau siclemia) sugerează diagnosticul de nefropatie analgezică. Pacienții această afecțiune au un

Tabel 28-3 Cauze de nefropatie cronică tubulointerstițială

- Obstrucții de tract urinar
- Medicamente
  - Analgetice /AINS
  - Nitrozurea
  - Cisplatin
  - Ciclosporina
  - Litiu
- Boli vasculare
  - Nefroscleroza
  - Boala ateroembolică
- Metale grele
  - Plumb
  - Cadmiu
- Afecțiuni metabolice
  - Hiperuricemia/hiperuricozuria
  - Hipercalcemia/hipercalciuria
  - Hiperoxaluria
  - Hipokaliemia
  - Cistinoza
- Afecțiuni ereditare
  - Boala chistică a medularei renale
  - Nefrita ereditară
  - Polichistoza renală
  - Siclemia
- Afecțiuni maligne și granulomatoase
  - Mielomul multiplu
  - Sarcoidoza
  - Tuberculoza
  - Granulomatoza Wegener
- Boli imunologice
  - Lupus eritematos sistemic
  - Sindrom Sjögren
  - Crioglobulinemia
  - Vasculitele
  - Amiloidoza
- Alte afecțiuni
  - Nefropatia endemică balcanică
  - Nefrita de iradiere

AINS=Antiiflamatorii non-steroidiene

risc mare de dezvoltare a carcinomului de tract urinar cu celule de tranziție, în special la nivelul bazinetului. Apariția hematuriei necesită evaluare de urgență pentru excluderea neoplasmului uroepitelial. Odată cu întreruperea consumului de analgetice, funcția renală se stabilizează sau se îmbunătățește.

AGENȚI CITOTOXICI ȘI IMUNOSUPRESIVI. Ciclosporina, cisplatinul și nitrozurea, mai frecvent asociați cu IRA, pot uneori determina nefropatie tubulointerstițială cronică.

Bolile vasculare

NEFROSCLEROZA HIPERTENSIVĂ. Caracteristica anatomo-patologică a nefrosclerozei benigne este arteriolopatia, care afectează în special arteriolele interlobulare și aferente. Modificările interstițiale și glomerulare par a fi determinate de ischemia secundară. Atrofia tubulară și fibroza interstițială pot precede apariția leziunilor glomerulare.

NEFRITA DE IRADIERE. Leziuni renale clinice evidente sunt rare la o iradiere mai mică de 1000-2000 cGy, apărând la 50% din pacienții care primesc doze mai mari de radiații. În stadiul precoce al nefritei de iradiere, sunt prezente necroza tubulară, îngroșarea mediei și intimei arterelor mici renale, și leziuni ale endoteliului glomerular. Ulterior, predomină glomeruloscleroza, îngroșarea colagenică a arterelor mici renale și fibroză interstițială. Leziunile renale devin evidente la câteva luni sau ani de la iradiere. Manifestările clinice includ proteinuria moderată, defecte de concentrare ale urinii, hipertensiune benignă cu reducerea RFG sau hipertensiune malignă cu insuficiență renală cronică terminală.

Metale grele

PLUMB. Deși expunerea profesională la plumb a scăzut în ultimele decade, a crescut expunerea la aerosoli cu plumb, prin poluare atmosferică. Plumbul se acumulează în celulele tubulare, determinând leziuni ale celulelor tubului contort proximal, cu glicozurie, aminoacidurie și boală interstițială cronică. Prezența hipertensiunii arteriale, a gutei (guta "saturnină") și a insuficienței renale, sugerează posibilitatea nefropatiei saturnine. Testarea supraîncărcării cu plumb se face prin administrare de EDTA (acid disodium etilendiamintetra-acetic).

Anomalii metabolice

Deși hiperuricemia prelungită este asociată cu disfuncție renală, rolul hiperuricemiei cronice în producerea insuficienței renale nu este clar. S-a sugerat că nefropatia asociată cu guta saturnină poate fi secundară expunerii la plumb, explicație bazată pe mobilizarea marcată a plumbului după administrarea de EDTA, sau este determinată de hipertensiunea care însoțește frecvent hiperuricemia primară sau secundară.

Hiperoxaluria primară, hiperoxaluria enterică și cistinoza, boală ereditară autosomal recesivă, pot determina nefrită interstițială cronică și IRC. Complicația renală majoră a hipokaliemiei cronice și hipercalcemiei este diabetul insipid nefrogen (rezistent la vasopresină), cu poliurie moderată. Hipercalcemia cronică determină nefrocalcinoză și nefrită interstițială cronică, cu reducerea RFG, fenomen reversibil lent și incomplet.

Neoplaziile

Afectarea renală este frecventă la pacienții cu mielom multiplu, două treimi dintre ei evoluând către insuficiență renală progresivă. Așa numitul rinichi mielomatos (nefropatia cu cilindri) este caracterizate prin prezența de cilindri tubulari, laminați, refractili (înconjurați de celule inflamatorii și celule gigante multinucleate), atrofie tubulară și fibroză interstițială.

Tabel 28-4 Caracteristici ale bolilor renale chistice

Caracteristica	Chiste simple	PKRAD	PKRAR	BKD	BKM	RSM
Transmiterea genetică	Nu există	Autosomal dominant	Autosomal recesiv	Nu există	Frecvent prezentă cu pattern variabil	Nu există
Incidența sau prevalența	De regulă crește cu vârsta	1/200-1/1000	Rară	40% din pacienții dializați	Rară	Frecventă
Vârsta la diagnosticare	Adult	De regulă adulți	Nou născuți, copii	Adulți vârstnici	Adolescenți, tineri adulți	Adulți
Simptomele inițiale	Descoperire întâmplătoare, hematurie	Durere, hematurie, infecție, istoric familial	Tumoră abdominală, insuficiență renală, tulburări de creștere	Hematurie	Poliurie, polidipsie, enurezis, insuficiență renală, tulburări de creștere	Descoperire întâmplătoare, infecții ale tractului urinar, hematurie, litiază renală
Hematurie	Poate apare	Comună	Poate apare	Poate apare	Rară	Comună
Infecții recurente	Rară	Comună	Pot apare	Nu	Rare	Comună
Litiază renală	Nu	Comună	Nu	Nu	Nu	Comună
Hipertensiunea	Rară	Comună	Comună	Determinată de boala subiacentă	Rară	Nu
Metoda de diagnostic	Ecografia	Ecografia, analiza genetică	Ecografia	Tomografia computerizată	Nu există o metodă sigură	Urografia
Dimensiunea rinichilor	Normală	De la normală la foarte crescută	Crescută inițial	Redusă, normală, ocazional crescută	Redusă	Normală

BKD=boală chistică dobândită a rinichilor; PKRAD=polichistoză renală autosomal dominantă; PKRAR=polichistoză renală autosomal recesivă; BKM=boală chistică a medularei renale; RSM=rinichiul spongios medular. După Gabow PA: Boli chistice ale rinichiului. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p.609.

În mielomul multiplu cu lanțuri ușoare kappa, sindromul Fanconi poate precede diagnosticul de mielom sau instalarea insuficienței renale, cu mai multe luni. În 5-15% din cazurile de mielom, apare sindrom nefrotic, ca rezultat al leziunilor glomerulare (amiloidoză). În leucemii și limfoame, în special în leucemia acută limfoblastică, celulele neoplazice pot infiltra interstițiul renal, conducând la creșterea dimensiunilor rinichilor, funcția renală fiind rareori compromisă.

Boli imune

O serie de anomalii imunologice pot fi asociate cu nefrite interstițiale acute și cronice; se includ aici diversele tipuri de glomerulonefrite, rejetul cronic de transplant și LES. Interesarea renală cronic în sindromul Sjögren este de regulă de tip nefrită interstițială cronică. Cele mai frecvente anomalii funcționale sunt acidoza tubulară renală și defectele de concentrare ale urinii.

BOLI CHISTICE RENALE

Bolile chistice renale se caracterizează prin prezența în rinichi de cavități pline cu lichid sau conținut semisolid. Anumite trăsături clinice sugerează o boală chistică specifică (Tabelul 28-4).

Palparea unei mase abdominale la nou născuți sau copii mici sugerează posibilitatea polichistozei renale autosomal dominante (PKRAD) sau a celei autosomal recesive (PKRAR). Insuficiența renală la adolescenți sugerează PKRAR sau boala chistică a medularei renale. Identificarea unui chist solitar la o persoană de 50 de ani, este cel mai adesea compatibilă cu un chist simplu. Un istoric familial de boală renală ridică suspiciunea de PKRAD, PKRAR, sau boală chistică a medularei renale. Litiaza renală recidivantă poate apare în PKRAD sau în rinichiul spongios medular.

Hematuria la un pacient hemodializat cronic poate fi dovada bolii chistice dobândite.

Chistele simple

Frecvența chistelor renale simple crește odată cu vârsta, fiind prezente în până la 50% din populația de peste 50 de ani. Chistele simple sunt cel mai frecvent asimptomatice, fiind de regulă o descoperire întâmplătoare ecografică. Ultrasonografia renală, împreună cu tomografia computerizată (TC) permit o diferențiere netă, în cele mai multe cazuri, între leziunile benigne și cele maligne.

Polichistoza renală (PKR)

Boala polichistică renală include PKRAD, așa-numita polichistoză a adultului, și PKRAR, frecvent denumită și polichistoză infantilă sau a copilăriei. PKRAR apare în asociere cu fibroză hepatică congenitală, decesul survenind în

primul an de viață prin insuficiență renală.

Polichistoza renală autosomal dominantă

PKRAD este cea mai frecventă boală ereditară în SUA, afectând 500000 de oameni. Boala poate fi determinată de cel puțin două gene diferite. Cel mai frecvent tip, PKRAD 1, este cauzată de o genă situată pe cromosomul 16. Localizarea celeilalte gene nu a fost determinată. Se estimează că penetranța completă a genei apare în jurul vârstei de 90 de ani.

Manifestările clinice ale PKRAD apar rareori înaintea vârstei de 20-25 de ani. Acest lucru este responsabil de transmiterea tarei genetice la moștenitori, de către indivizii bolnavi, dar încă asimpomatici la vârsta procreerii. Bolnavul se prezintă la medic fie pentru screening datorită istoricului familial, fie pentru evaluarea unor simptome. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt durerea și hematuria. Durerea lombară surdă, nespecifică este un simptom frecvent, apărând de regulă atunci când rinichiii sunt suficient de mari pentru a deveni palpabili. Durerea localizată, ascuțită poate fi cauzată de ruptura sau infecția unui chist sau de pasajul unui calcul renal. Microhematuria este frecvent semnul inițial în PKR; hematuria macroscopică poate de asemenea apare.

Hipertensiunea, cea mai frecventă manifestare cardiovasculară a PKRAD, se întâlnește la 60% dintre pacienți, înainte de instalarea insuficienței renale. În momentul diagnosticului, nocturia este frecvent prezentă, ca urmare a defectului de concentrare al urinii, majoritatea pacienților având și defecte de conservare a sării, în condiții de restricție a aportului de sare. Infecția tractului urinar și pielonefrita sunt complicații frecvente. Până la 1/3 din pacienții cu PKR au chiste hepatice multiple, asimptomatice; 10% din bolnavi au anevrisme cerebrale; 25% din ei au prolaps de valvă mitrală. Evoluția naturală a funcției renale în PKRAD este variabilă. Boala progresează către insuficiență renală cronică terminală la 25% din indivizi până la 50 de ani și la aproape 50%, până la 70 de ani.

Diagnosticul de PKR se face prin evidențierea radiografică a chistelor multiple distribuite în întreg parenchimul renal, asociate cu creșterea dimensiunilor renale, creșterea grosimii corticale, elongarea și deformarea calicelor.

Demonstrarea interesării chistice bilaterale este cel mai bine realizată prin ultrasonografie. La adulți, tomografia computerizată cu substanță de contrast poate indica prezența a mai multor chiste decât cele evidențiate ecografic. Prezența numai a câtorva chiste necesită diagnostic diferențial între PKRAD precoce și chistele simple multiple. Evidențierea interesării extrarenale, în particular a chistelor hepatice, susține diagnosticul de PKRAD. Prin analiza linkajului genetic este posibilă identificarea purtătorilor asimptomatici încă ai PKRAD. Această tehnică poate fi utilizată în multe familii, putând stabili status-ul genetic cu o probabilitate de 99:1. Tehnica linkajului genic va fi utilizată numai la pacienții cu studii imagistice nondiagnostice, întrucât este o tehnică foarte costisitoare, necesită cooperarea altor membri ai familiei și nu aduce informații anatomice.

Tratamentul pacienților cu PKRAD este direcționat către prevenirea complicațiilor și menținerea funcției renale. Este necesară educarea bolnavilor și a membrilor familiei privind modul de transmitere și manifestările bolii. Este necesar controlul hipertensiunii arteriale, prevenirea și tratamentul precoce al infecțiilor urinare. În insuficiența renală cronică terminală se poate aplica dializa sau transplantul renal. Nefrectomia bilaterală poate fi necesară înaintea transplantului, la pacienții cu rinichi foarte mari sau la cei cu istoric de infecții urinare frecvente sau persistente.

Boala chistică renală dobândită

Boala chistică dobândită se referă la apariția de chiste renale, la un număr mare de pacienți dializați. Ocazional, chistele se pot transforma carcinomatos. Deși diagnosticul poate fi stabilit prin ultrasonografie, tomografia computerizată este metoda diagnostică de elecție, întrucât atât rinichiul cât și chistele au dimensiuni reduse.

Boala chistică a medularei renale

Boala chistică a medularei renale (nefronoftizia) este o afecțiune rară, autosomal recesivă, frecvent asociată cu retinita pigmentoasă.

Semnele precoce de boală renală sunt enurezisul persistent, datorită unui defect de concentrare al urinii și anemia. Chistele mici medulare nu pot fi evidențiate radiografic sau prin biopsie renală. Boala chistică a medularei renale determină de regulă insuficiență renală cronică în adolescență sau la adultul tânăr.

Rinichiul spongios medular este o afecțiune benignă, mult mai frecventă, descoperită de regulă accidental, cu ocazia unei radiografii abdominale. Cea mai frecventă formă de manifestare a bolii este litiază renală. Se estimează că aproximativ 10% din pacienții cu litiază renală, pot avea rinichi spongios medular. Nefrocalcinoza apare la jumătate din bolnavi, fiind responsabilă de identificarea persoanelor asimptomatice la o radiografie abdominală de rutină. Diagnosticul se pune pe pielografie intravenoasă, care evidențiază pattern-ul radial tipic („buchet de flori", „perie") determinat de chistele medulare pline cu substanță de contrast. Este indicat tratamentul infecțiilor urinare și profilaxia formării calculilor. Insuficiența renală nu apare în cadrul bolii de bază.

OBSTRUCȚIA TRACTULUI URINAR

Obstrucția tractului urinar poate apare în orice punct, de la bazinet la meatul uretral. Cauzele obstrucției sunt multiple, dar pot fi clasificate în câteva grupe mari, conform tabelului 28-5. Posibilitatea unei anumite etiologii și localizarea obstrucției se poate corela cu vârsta și sexul pacientului. Obstrucția ureterală unilaterală, de regulă nu determină modificări sesizabile ale fluxului urinar sau a funcției renale totale. Insuficiența renală se instalează numai în caz de

Tabel 28-5 Cauze de obstrucție a tractului urinar

Malformații congenitale ale tractului urinar	Stenoză de meat uretral Ureterocele Valvă uretrală posterioară
Obstrucții intraluminale	Calculi Cheaguri de sânge Fragmente de papilă Fibroză retroperitoneală
Anomalii dobândite	Stricturi uretrale Vezică neurologică Precipitări intratubulare

compromitere semnificativă a drenajului ambilor rinichi. Obstrucția completă a tractului urinar este o cauză importantă de insuficiență renală cronică.

Frecvent, semnul inițial al obstrucției este modificarea diurezei. Obstrucția completă este cea mai frecventă cauză de anurie adevărată. Poliuria, şi în special nocturia, nu este rară în obstrucțiile parțiale, apărând ca o consecință a tulburărilor de concentrare a urinei.

Obstrucția tractului urinar, trebuie căutată la orice pacient cu insuficiență renală de cauză neprecizată, în special în absența proteinuriei. În plus, anuria totală cu insuficiență renală acută sau un debit urinar foarte variabil sunt înalt sugestive pentru obstrucție. Ecografia renală este mijlocul preferat de diagnostic, indentificând hidronefroza. Dilatarea tractului urinar poate lipsi în primele 24 de ore de la instalarea obstrucției; în acest caz, urografia intravenoasă indică prelungirea fazei nefrografice, cu întârzierea umplerii. Filmele radiografice tardive, la 24 sau 48 de ore, indică prezența substanței de contrast în calicele dilatate sau în bazinet. Examinarea retrogradă a ureterelor este rareori indicată, putând fi necesară pentru definirea anatomică a obstrucției înaintea intervenției chirurgicale.

Tratamentul obstrucției tractului urinar vizează identificarea locului şi cauzei obstrucției, cu îndepărtarea obstacolului, de regulă prin intervenție chirurgicală. Eliminarea obstacolului este uneori asociată cu diureză postobstructivă, determinată parțial de diureză osmotică prin ureea şi sarea reținută în timpul obstacolului şi pe de altă parte de defectele de concentrare renală. În unele cazuri, îndepărtarea definitivă a obstacolului nu este posibilă, fiind necesare intervenții de derivație urinară. Acestea merg de la implantarea unui cateter uretral la derivații complexe ileale. În toate cazurile, controlul infecției tractului urinar este o cerință importantă. Infecția urinară în caz de obstrucție constituie o urgență urologică necesitând îndepărtarea promptă a obstacolului.

NEFROLITIAZA

Nefrolitiaza este o cauză importantă de morbiditate în SUA, fiind responsabilă de spitalizarea a 1/1000 din populație într-un an. Incidența maximă este între 18-45 de ani, fiind de 5-10 ori mai frecventă la bărbați decât la femei. Albii cu statut socio-economic mai bun, au o incidență mai mare a litiazei, probabil datorită unei diete săracă în fibre.

În funcție de compoziție, există cinci tipuri de calculi renali (tabelul 28-6). Litiaza calcică este cea mai frecventă, determinând 75% din totalitatea calculilor. Majoritatea sunt calculi de oxalat de calciu, care determină peste 50% din totalitatea cazurilor de litiază renală. Litiaza fosfocalcică necesită un pH alcalin pentru precipitare, fiind mai puțin comună, cu excepția cazurilor de ATR.

Pacienții cu nefrolitiază prezintă de regulă hematurie macroscopică şi durere de tip colicativ localizată în flancuri, cu iradiere spre regiunea inghinală de aceeaşi parte. Evaluarea inițială a bolnavilor cu nefrolitiază include existența unor episoade anterioare de hematurie, de eliminare de calculi, infecții urinare, antecedente heredo-colaterale şi date despre obiceiurile alimentare. Screening-ul serologic inițial constă în determinarea electroliților, creatininei, calciului seric, fosfatului şi acidului uric. Tratamentul litiazei renale necesită identificarea tipului specific de litiază. Analiza urinară este utilă în determinarea pH-ului, hematuriei, excluderea infecției şi ceea ce este mai important, identificarea tipului de cristale. Urografia intravenoasă, cu secțiuni tomografice poate evidenția majoritatea calculilor. Litiaza acid urică este uşor identificată, fiind singura radiotransparentă. Litiaza cistinică este mai puțin radioopacă, putând avea aspect coraliform.

Tabel 28-6 Frecvența, factorii de risc şi aspectul radiologic al calculilor renali

Tipul litiazei	% din totalitatea litiazelor	Factorii de risc	Aspect radiologic
Oxalat de calciu / fosfat	75	-Hipercalciuria (40-45%) -Hipocitraturia (20-25%) -Hiperuricozuria (15-25%) -Hiperoxaluria (< 5%) -Reducerea diurezei (5-10%)	Calculi opaci, rotunzi, multipli.
Fosfat -amoniaco-magnezian (triplu fosfat / struvită)	10 - 15	-Anomalii anatomice urologice -Infecții cu germeni producători de urează	Litiază coraliformă opacă
Acid uric	10 - 15	-Hipercalciuria -Hiperuricozuria -Hiperuricozuria - pH urinar < 5 - Reducerea diurezei	Calculi radiotransparenți
Cistină	1	- Hipercistinuria -Reducerea diurezei	Calculi radioopaci, pot fi coraliformi

Litiaza calculilor de fosfat amoniaco-magnezian mulează deasemeni forma calicelor, putând fi identificată radiologic. Cea mai sigură metodă de identificare a calculilor este prin studii cristalografice. 40% dintre pacienții cu un prim episod nefrolitiazic, prezintă un al doilea episod în 2-3 ani, 75% având o recurență în 7-10 ani. După 20 de ani de urmărire, mai puțin de 10% dintre pacienți nu mai prezintă calculi. Ca urmare a acestor date, toți pacienții care au avut un prim episod nefrolitiazic, vor fi sfătuiți să consume aproximativ 3 litri de lichide pe zi, pentru a se menține o diureză de cel puțin 2 litri pe zi. 250-300 ml lichid trebuie administrați noaptea, când este perioada de concentrare maximă a urinii. Modificările dietetice cu rol de reducere a riscului de recurență a litiazei se referă la aportul de sare și proteine. Se va indica restricție proteică, la 1-1,5 g/kgc/zi și utilizarea moderată a sării. Evaluarea metabolică completă se va face la 6-8 săptămâni de la eliminarea calculului, mai ales la pacienții cu risc mare dietetic și ocupațional la recidivă. Evaluarea va include examinarea urinii din 24 de ore, pentru determinarea volumului, excreției de creatinină, uree, sodiu, calciu, fosfat, urat, oxalat, acid citric și măsurarea parathormonului (PTH) seric.

Litiaza calcică

Așa cum s-a menționat anterior, litiaza calcică poate fi de tip oxalat de calciu sau fosfat de calciu. Numai o minoritate din pacienții cu litiază calcică au boli sistemice identificabile de tip hiperparatiroidism, sarcoidoză, hipervitaminoză D, ATR sau afecțiuni gastrointestinale responsabile de hiperoxalurie. 50% din pacienți au hipercalciurie în absența oricăreia dintre afecțiunile menționate, cu valori serice normale ale calciului și PTH.

Există o serie de factori de risc identificați la bolnavii cu litiază calcică. Hipercalciuria poate fi secundară hiperparatiroidismului, sarcoidozei, neoplaziilor și imobilizării. ATR, hipervolemia și diureticele de ansă pot crește concentrația calciului în urină. 90% din cazurile de hipercalciurie sunt idiopatice. Acești pacienți au hipercalciurie mai mare de 4 mg/kgcorp/24 ore, în afara oricărei cauze descrise mai sus. Hipercalciuria tinde să aibă un caracter familial, cu hiperabsorbție a calciului la nivelul intestinului, cu valori normale sau reduse de PTH, creșterea 1,25 vitaminei D și hipofosfatemie ușoară.

Hiperuricozuria reprezintă un factor de risc deoarece cristalele de urat cresc precipitabilitatea oxalatului și fosfatului de calciu. Hipocitraturia este un factor de risc bine cunoscut întrucât citratul urinar leagă calciul, prevenindu-i precipitarea. În mod normal, citratul este reabsorbit în tubul proximal, proces care este amplificat de acidoză. Ca urmare, în caz de ATR, insuficiență renală, hipokaliemie severă, tratament cu acetazolamidă, va apare hipocitraturie, cu creșterea riscului de litiază calcică. Unii pacienți cu hipocitraturie nu prezintă nici unul dintre factorii de risc descriși anterior, considerându-se a avea hipocitraturie idiopatică.

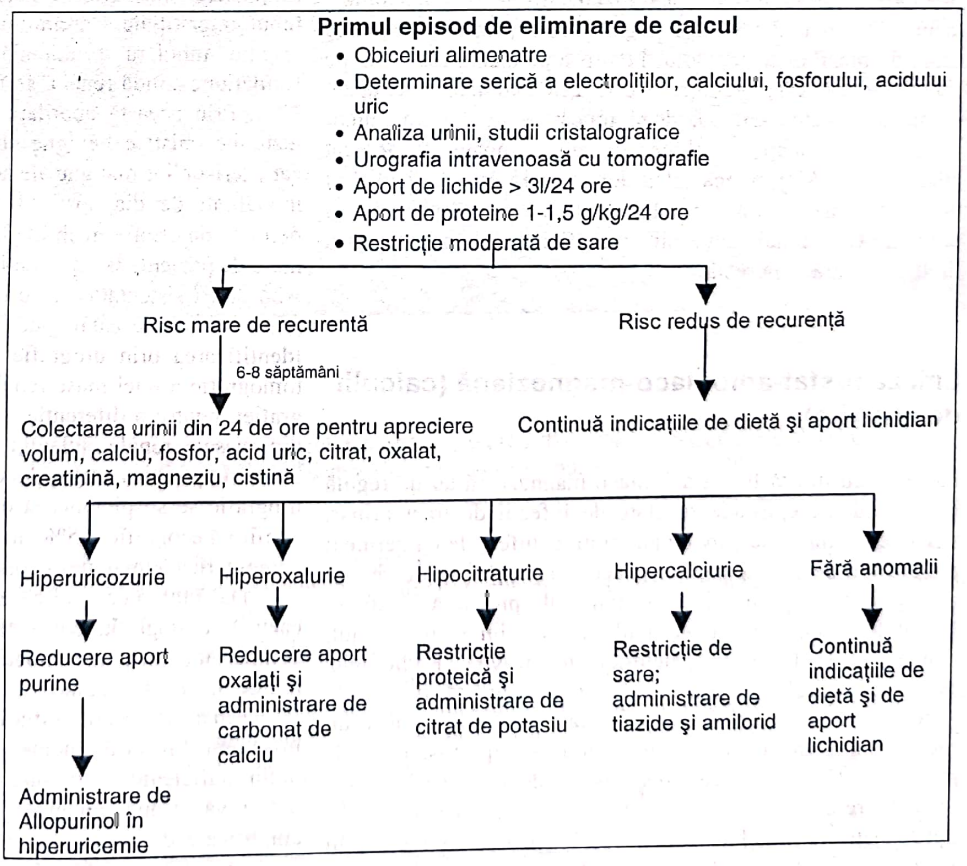


Figura 28-1

Protocol de evaluare și tratament al bolnavilor cu nefrolitiază idiopatică

Hiperoxaluria poate rezulta din creşterea producţiei la bolnavii cu oxaloză primară, condiţie clinică foarte rară, care de regulă conduce la insuficienţă renală cu disfuncţii multisistemice. Mult mai frecvent, hiperoxaluria este rezultanta absorbţiei gastrointestinale crescute în caz de disfuncţii ale intestinului subţire, cum ar fi bolile inflamatorii intestinale.

Tratamentul medical al pacienţilor cu litiază calcică depinde de identificarea anomaliei metabolice subiacente. Calculii cu dimensiuni între 4-7 mm, au 50% şanse de a se elimina spontan. Intervenţia chirurgicală este indicată în calculii cu probabilitatea redusă de eliminare spontană, când există insuficienţă renală, infecţii, durere persistentă sau hidronefroză care se accentuează progresiv.

Litiaza acid urică

Litiaza acid urică este determinată de precipitarea în urină a acidului uric. Factorii de risc cei mai importanţi sunt deshidratarea, hiperuricozuria prin hiperproducţie cu hiperuricemie sau creşterea secreţiei asociată cu ATR. 10-15% din pacienţi au niveluri anormale serice ale acidului uric, în timp ce 80% nu au anomalii ale acidului uric seric sau ale excreţiei urinare. Peste 75% dintre pacienţii cu litiază acid urică recurentă au urini hiperacide, care accelerează precipitarea acidului uric urinar.

Tratamentul litiazei acid urice constă în principal în creşterea volumului şi alcalinizarea urinii, pentru a reduce precipitarea acidului uric. Alcalinizarea urinii (pentru a ajunge la un pH urinar de 6-7) se poate realiza prin administrarea orală de bicarbonat de sodiu. Pentru a se alcaliniza urina pe timpul nopţii, când aciditatea este cea mai mare, se poate administra acetolozamidă, doză unică, seara. La un număr redus de pacienţi cu hiperuricozurie, poate fi indicat allopurinolul. Majoritatea calculilor din acid uric se dizolvă în urina alcalinizată, într-un interval de câteva săptămâni. În cazul în care tratamentul nu este eficient, se poate aplica litotripţie extracorporeală.

Litiaza fosfat-amoniaco-magneziană (calculii de struvită)

Pacienţii cu litiază fosfat amoniaco-magneziană au de regulă în antecedente episoade repetate de infecţii de tract urinar, tratate cu numeroase cure de antibiotice. Infecţiile cu germeni producători de urează, conduc la acumularea de uree, care este metabolizată în amoniac. Amoniacul precipită fosfatul. Fosfatul de amoniu, captează ulterior calciul şi magneziul, conducând la formarea calculilor de struvită. Radiologic, litiaza triplufosfatică este radioopacă, ocupând de regulă sistemul colector al rinichiului afectat. Deşi infecţia este un factor important în producerea litiazei triplufosfatice, de regulă există un alt factor responsabil de iniţierea infecţiei. 40% dintre pacienţii cu calculi de struvită au hipercalciurie şi aproximativ 15% au hiperuricozurie. În cazul acestor anomalii metabolice, se face acelaşi tratament ca pentru litiaza calcică sau acid urică. Tratamentul bolnavilor cu litiază triplufosfatică constă în tratarea factorilor de risc şi evaluarea anomaliilor anatomice. Scopul tratamentului este eradicarea infecţiei, ceea ce este greu de realizat. Nefrolitotomia percutană este intervenţia chirurgicală de elecţie.

Litiaza cistinică

Cristalele de cistină sunt cristale clasice cu şase faţete. Prezenţa lor în urină indică excesul excreţiei de cistină. Solubilitatea normală a cistinei este 240-480 mg/L. În caz de litiază cistinică, rata de excreţie este de 480-3600 mg/24 ore. Solubilizarea se obţine prin alcalinizarea urinii. Aportul lichidian depinde de măsurarea excreţiei cistinei şi calcularea volumului minim necesar solubilizării pentru a evita deshidratarea nocturnă. Scopul alcalinizării este obţinerea unui pH urinar mai mare de 7. Penicilamina poate fi administrată celor la care aportul lichidian nu este suficient. În prezent, există evidenţe privind eficienţa captoprilului de a reduce excreţia de cistină, putând fi utilizat la bolnavii la care alte mijloace medicale de tratament nu au dat rezultate şi la care s-a apelat la litotripţie percutană.

TUMORILE RENALE

Majoritatea tumorilor renale au originea în componentele tubulointerstiţiale. Carcinomul renal, de exemplu, pare a fi de origine tubulară proximală. Evaluarea pacienţilor cu o formaţiune solidă renală, se face conform schemei din Figura 28-2. Prin această abordare se încearcă diferenţierea dintre leziunile chistice benigne şi masele solide, cu identificarea caracteristicilor maligne ale acestora din urmă. Există multiple modalităţi de diagnostic fiabil al maselor renale, care au permis, datorită sensibilităţii lor, identificarea unui număr mare de pacienţi asimptomatici cu formaţiuni tumorale renale. Abordarea sistematică face ca mai puţin de 10% din masele renale să nu fie catalogate anterior intervenţiei chirurgicale. Identificarea prin urografie intravenoasă (UIV) cu sau fără tomografie a unei mase renale, necesită efectuarea ultrasonografiei, pentru a diferenţia o masă chistică de una solidă. 2/3 din masele renale îndeplinesc criteriile ultrasonografice de chist simplu, investigaţiile oprindu-se la acest nivel. Când urografic se suspicionează o masă renală care ulterior nu se confirmă ecografic (15% din cazuri), este necesară tomografia computerizată, mai ales la pacienţii simptomatici.

Dacă masa ecografică este solidă sau complexă (20%din cazuri), tomografia computerizată (cu şi fără substanţă de contrast iodată) poate înlocui arteriografia renală, ca următor pas de diagnostic. Tomografia computerizată are o acurateţe la fel de mare ca arteriografia în definirea maselor renale, fiind în schimb lipsită de incidentele acesteia. În plus, prin TC se obţin suficiente date care permit intervenţia chirurgicală definitivă. Când imaginea tomografică prezintă zone de amplificare de contrast şi zone cu număr negativ (densitate tisulară relativă exprimată în unităţi Hounsfield) caracteristice ţesutului gras, se diagnostichează angiomiolipomul, care nu

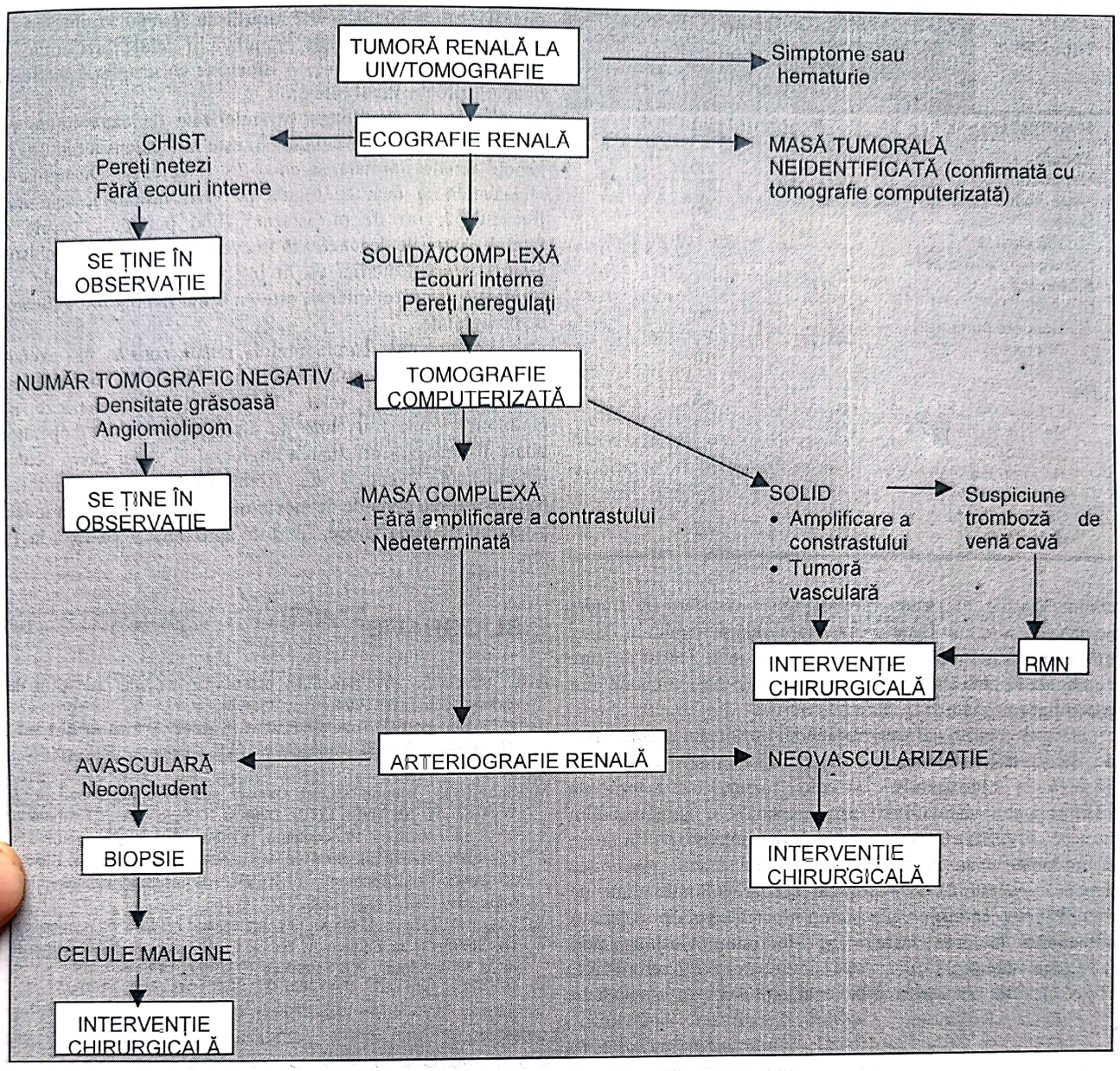


Figura 28-2

Schema de evaluare a pacienților cu formațiune solidă renală (Adoptat după Williams RD: Tumorile rinichiului, ureterului şi vezicii urinare. În Wyngaarden JB, Smith JL Jr, Bennett JC [eds]: Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 615).

necesită investigații suplimentare ulterioare. În cazurile necaracteristice, definitivarea diagnosticului poate necesita efectuarea arteriografiei şi/sau biopsiei, cu analiză citologică; în aceste cazuri deosebite, de regulă stabilirea diagnosticului se face prin intervenție chirurgicală.

Tumorile benigne ale rinichiului includ adenoamele corticale şi angiomiolipoamele (hamartoamele). Primele sunt mai frecvente la bărbații vârstnici, ascunzând deseori şi cuiburi de celule maligne.

Adenoamele sunt de regulă diagnosticate după evaluarea chirurgicală a masei renale solide. Angiomio-lipoamele sunt tumori grăsoase bogat vascularizate care mimează carcinomul renal atât ca prezentare, cât şi ca aspect angiografic. Semnificativ este faptul că peste jumătate din aceste tumori se întâlnesc la pacienții cu scleroză tuberoasă. Explorarea chirurgicală poate fi necesară pentru diferențierea angiomiolipoamelor de carcinomul renal, la bolnavii cu scleroză tuberoasă, în special dacă rezultatul tomografiei computerizate este echivoc. Carcinomul renal, sau hipernefromul, este cea mai frecventă tumoră malignă renală la adulți, determinând 20% din decesele totale prin cancer, la ambele sexe. Termenul de *hipernefrom* derivă din aspectul macroscopic al acestor tumori, care din cauza conținutului mare de lipide, seamănă cu țesutul adrenalian. Manifestările

Tabel 28-7 Manifestările carcinomului renal: incidența aproximativă în momentul diagnosticului

Manifestarea	Procentul din total
Locală	
Hematuria	60
Masă abdominală	45
Durere	40
"Triada clasică": hematurie/masă/durere	10
Sistemică	
Frecvent	
Scădere ponderală	30
Anemie	20
Febră	10
Rar	
Eritrocitoză	<5
Reacție leucemoidă	<5
Varicocel	<5
Hepatopatie	<5
Hipercalcemie	<5
Sindrom Cushing	<5
Galactoree	<5

clinice clasice ale carcinomului renal constau în triada: hematurie, durere în flanc şi masă tumorală palpabilă în flanc; triada se întâlneşte la numai 10% din bolnavi. Totuşi, oricare dintre aceste trăsături este prezentă la peste jumătate din pacienți, ca primă manifestare a tumorii.

Carcinomul renal este caracterizat printr-un număr mare de manifestări sistemice, extrarenale. (Tabel 28-7). Febra se observă la aproximativ 1/5 din cazuri, iar viteza de sedimentare a hematiilor este crescută la jumătate din pacienți. Anemia este întâlnită la 1/3 din bolnavi, dar în unele cazuri poate apare policitemie. S-au mai descris disfuncție hepatică reversibilă şi neuropatie periferică.Sindroamele de secreție ectopică hormonală includ hipercalcemia prin factori stimulatori ai osteoclastelor şi sindromul Cushing prin producția tumorală de ACTH (adreno-corticotrop)-like. Hipercalcemia din carcinomul renal este frecvent asociată cu metastaze tumorale osoase.Tumorile au de regulă trei tipuri de celule: celule clare, celule granulare şi celule fuziforme; în acest ultim caz, precum şi în situațiile cu anaplazie nucleară marcată, prognosticul este prost.

Tumorile sunt bogat vascularizate de către artere cu pereți subțiri, fără musculară. Nu este rară extensia tumorii în venele renale normale şi chiar în vena cavă. Diseminarea metastatică se face de regulă pe cale vasculară, cele mai frecvente locuri de metastazare fiind pulmonii, oasele şi ficatul. Tumorile degenerează frecvent chistic, mimând chistul renal benign. Calcificarea în interiorul masei tumorale, ca rezultat al necrozei interne, este un semn radiografic indicator de malignitate.

Tratamentul carcinomului renal constă în excizie chirurgicală, de regulă însă apelându-se la nefrectomia radicală. Tumorile mici, localizate, pot beneficia de heminefrectomie sau chiar de disecție ex *vivo*. Preoperator poate fi necesară efectuarea angiografiei venei cave, pentru diagnosticul eventual de tromboză cu țesut tumoral. Supraviețuirea depinde de morfologia celulară, extensia locală şi gradul de metastazare, fiind de aproximativ 10-15% la 10 ani.

BIBLIOGRAFIE

Fick GM, Gabow PA: Hereditary and acquired cystic disease of the kidney, Kidney Int 1994; 46(4):951-964.

Kelly CJ, Neilson EG: Tubulointerstitial diseases. *In* Brenner BM (ed.): The Kidney. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1655-1679.

McKinney TD: Tubolinterstitial diseases and toxic nephropathies. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 568-579. Pak CYC: Renal calculi. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 603-608.

Williams RD: Tumors of the kidney, ureter, and bladder. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 614-619.

29

Hipertensiunea şi bolile vasculare renale

În acest capitol se trece în revistă fiziopatologia şi tratamentul hipertensiunii arteriale, care afectează aproximativ 20% din populaţia SUA. În plus, sunt discutate câteva afecţiuni vasculare renale.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

În ciuda înţelegerii mecanismelor normale de reglare a presiunii arteriale, cauza hipertensiunii primare (nu secundare altor afecţiuni) nu poate fi detectată în majoritatea cazurilor. Afecţiunile care determină hiperactivitatea oricăruia dintre factorii reglatori, pot conduce la hipertensiune. Apariţia hipertensiunii arteriale are o importantă componentă genetică. Controlul presiunii arteriale este influenţat de locusuri genetice diferite. Recent s-a descris alterarea codificării genetice a angiotensinogenului la populaţia hipertensivă. În plus, factori comportamentali precum obezitatea, consumul de alcool, viaţa sedentară şi aportul de sodiu pot influenţa valorile presiunii arteriale.

În populaţia generală, presiunea arterială prezintă o variabilitate extremă, cu o distribuţie unimodală. Există o strânsă corelaţie între mortalitate, morbiditate şi creşterea valorilor sistolice şi diastolice ale presiunii arteriale. Aceste corelaţii oferă baza pentru definirea arbitrară a valorilor anormale ale presiunii arteriale (Tabelul 29-1). Diagnosticul de hipertensiune se stabileşte la un adult peste 18 ani dacă media a două sau mai multor determinări presionale, la cel puţin două examinări medicale, este de 90 mm Hg sau mai mult pentru presiunea diastolică, sau 140 mm Hg pentru presiunea sistolică. Presiunea arterială la copiii sănătoşi şi la femeile gravide este în mod caracteristic mai scăzută, astfel încât valori de peste 120/80 mm Hg sunt considerate anormale.

Hipertensiunea arterială sistolică izolată (HSI) este atunci când presiunea arterială sistolică este definită peste 160 mm Hg, iar presiunea arterială diastolică sub 90 mm Hg. HSI se corelează cu creşterea morbidităţii. Hipertensiunea arterială se clasifică în funcţie de valorile presiunii diastolice în uşoară, moderată, severă sau foarte severă (tabelul 29-1). Peste 60 de milioane de americani au hipertensiune arterială. Prevalenţa la populaţia albă este de aproximativ 15% şi de peste 25% la negri. Această diferenţă rasială marcată rămâne neexplicată. Prevalenţa hipertensiunii creşte de asemenea cu vârsta. Până la 50 de ani, hipertensiunea este mai frecventă la bărbaţi decât la femei, ulterior, frecvenţa este mai mare la femei.

Evaluarea clinică a bolnavului hipertensiv

Anamneza şi examenul fizic sunt utile uneori în diferenţierea hipertensiunii primare de cea secundară, precum şi în aprecierea afectării diverselor organe de către hipertensiune. Anamneza va include determinarea factorilor care pot predispune la apariţia hipertensiunii, cum ar fi aportul de sodiu şi alcool, terapie medicamentoasă concomitentă (în mod particular contraceptivele orale sau alte preparate estrogenice), antecedentele heredocolaterale de hipertensiune. O posibilă hipokaliemie şi hiperaldosteronismul pot fi sugerate de istoricul de slăbiciune, crampe musculare şi poliurie. Cefaleea, palpitaţiile sau hiperhidroza sugerează excesul de catecolamine. Hipertensiunea arterială putând afecta în final inima, creierul şi rinichiul, se vor analiza simptomele de boală coronariană, insuficienţă cardiacă congestivă, uremie şi afectare cerebrovasculară.

Examenul fizic va încerca depistarea eventualelor leziuni organice. La examenul fundului de ochi se vor observa semnele de scleroză arterială. Hemoragiile şi exudatele (retinopatie gradul III) sau edemul papilar (retinopatie gradul IV) indică hipertensiune severă, ameninţătoare. Se vor căuta semnele de insuficienţă cardiacă congestivă sau de boală vasculară periferică. Auscultaţia abdomenului poate indica prezenţa de sufluri. Examenul neurologic atent va fi efectuat pentru determinarea posibilelor deficite determinate de un accident vascular cerebral.

Înainte de iniţierea terapiei farmacologice, screening-ul paraclinic include electroliţii serici pentru depistarea unei anomalii metabolice asociate cu o cauză secundară de hipertensiune. Creatinina serică şi analiza urinei indică eventuala disfuncţie renală, cauză sau efect al hipertensiunii. Valorile serice ale glucozei, colesterolului şi acidului uric sunt utile în aprecierea factorilor de risc cardiovascular, putând fi utilizaţi şi ca nivel de monitorizare a terapiei antihipertensive.

Tabel 29-1 Clasificarea valorilor presiunii arteriale la adulții peste 18 ani

Categoria	Valori sistolice (mm Hg.)	Valori diastolice (mm Hg.)
Normal	< 130	< 85
Crescut	130 - 139	85 -89
Hipertensiune		
- stadiul 1 (ușoară)	140 - 159	90 - 99
- stadiul 2 (moderată)	160 - 179	100 - 109
- stadiul 3 (severă)	180 - 209	110 - 119
- stadiul 4 (foarte severă)	≥210	≥120

Din al cincilea raport al Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of Hight Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med. 1993; 153:164.

Electrocardiogramele şi ecocardiografiile seriate evaluează influența hipertensiunii şi a terapiei antihipertensive asupra cordului.

Creşteri extreme ale presiunii arteriale (diastolica >120 mm Hg) pot fi întâlnite la pacienții asimptomatici, fiind considerate ca reprezentând hipertensiune accelerată. Când hipertensiunea accelerată este asociată cu afectare acută cardiovasculară, se vorbeşte despre criza hipertensivă sau hipertensiunea malignă. Aceşti pacienți au frecvent encefalopatie, caracterizată prin instalarea rapidă a confuziei, cefaleei, tulburărilor vizuale şi convulsiilor. Edemul papilar apare ca rezultat al creşterii presiunii intracraniene. Dacă hipertensiunea nu este tratată, pacientul poate deceda prin accident cerebrovascular. Leziunile renale, date de arteriolita necrotizantă, conduc la proteinurie, hematurie şi insuficiență renală acută. Insuficiența ventriculară stângă acută sau angina instabilă pot fi manifestările de debut ale hipertensiunii maligne. Toate aceste leziuni organice pot fi reversibile prin tratarea cu succes a hipertensiunii arteriale.

Cauze de hipertensiune secundară

La aproximativ 5% din pacienții hipertensivi, se poate identifica o cauză specifică. O serie de caracteristici pot ajuta la identificarea bolnavilor care trebuie evaluați pentru depistarea unei eventuale cauze reversibile. Bolnavii sub 30 de ani sau cei peste 55 de ani, au cea mai mare prevalență a hipertensiunii secundare, corectabile. Pacienții cu presiune arterială dificil de corectat farmacologic sau cei cu creştere brutală a valorilor presionale, după mai mulți ani de control adecvat, vor fi evaluați. Anumite trăsături ale anamnezei, examenului fizic şi testelor de laborator, pot sugera o cauză secundară specifică (Tabelul 29-2).

Hipertensiunea renovasculară

Obstrucția vaselor renale împiedică perfuzia adecvată a rinichiului, conducând la stimularea producției de renină. Activarea ulterioară a angiotensinei induce vasoconstricție, cu apariția hipertensiunii. Datorită hiperaldosteronismului secundar, creşte reabsorbția renală a sodiului cu persistența hipertensiunii.

Leziunile aterosclerotice determină aproximativ două treimi din cazurile de hipertensiune renovasculară reversibilă. Leziunile sunt mai frecvent observate la vârstnici, cu boală aterosclerotică extensivă. Frecvent, procesul aterosclerotic interesează ostiumul aortic. O altă leziune majoră, care determină ocluzie arterială renală este hiperplazia musculară. Apare în mod tipic la femeile tinere, de rasă albă, interesează ambele artere renale, fără ostiile aortei sau arterele segmentale intrarenale. Hiperplazia fibromusculară poate afecta una sau ambele artere renale.

Hipertensiunea renovasculară trebuie suspectată la orice persoană cu instalare brutală a valorilor mari presionale, mai ales dacă vârsta bolnavului este sub 30 de ani sau peste 55 de ani. Prezența unui suflu în abdomenul superior, sistolodiastolic, cu tonalitate înaltă, cu iradiere laterală din epigastru, este înalt sugestivă pentru stenoză de arteră renală semnificativă funcțional; acest semn este prezent la numai 20% din bolnavii cu hipertensiune reno-vasculară. Alcaloza metabolică hipokaliemică este determinată de hiperaldosteronismul secundar. Poate fi prezent un grad de insuficiență renală, manifestat prin creşterea valorilor creatininei serice.

Tabel 29-2 Cauze de hipertensiune secundară

Cauza	Simptome/semne	Manifestări	Confirmare
Renovasculară	Sufluri în flancuri, ateroscleroză difuză.	$\downarrow K^+$, ↑ creatinina.	Arteriografia, ↑ reninei din vena renală, scintigrama renală cu captopril.
Boli renale	Edeme	Insuficiență renală acută sau cronică.	↑ creatinina şi azotul ureic sanguin.
Excesul de steroizi			
Aldosteron	Slăbiciune, crampe musculare	$\downarrow K^+$, alcaloză	↓ reninei, ↑aldosteronului, tomografie computerizată
Supresată de dexametazonă	Hipertensiune în copilărie	$\downarrow K^+$, alcaloză	Hipertensiune supresată de dexametazonă
Glucocorticoizi	Aspect Cushingoid	Hiperglicemie	↑ Cortisol
Feocromocitom	Hipertensiune paroxistică Hipotensiune otostatică	↑ AVM urinar, ↑catecolaminele	Tomografie computerizată, angiografie
Hiperparatiroidism	Ulcer, dureri osoase, litiază biliară	↑ Ca^+	↑ parathormonul
Contraceptive orale	Absente	Paciente care iau contraceptive orale	↑ Angiotensinogen

AVM =acid vanililmandelic; ↓= scăzut; ↑ = crescut

Ultrasonografia renală poate evidenția asimetrie a dimensiunilor rinichilor, dacă leziunile sunt unilaterale. Studiile Doppler duplex reprezintă o metodă noninvazivă de diagnosticare a posibilei ocluzii vasculare. Un test screening excelent pentru stenoza de arteră renală este renografia nucleară după administrarea unui inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IEC), cu reducerea semnificativă a fluxului sanguin renal. Diagnosticul definitiv se realizează prin intermediul angiografiei.

Semnificația funcțională a leziunii obstructive este apreciată prin măsurarea activității plasmatice a reninei (APR) în venele renale, după stimularea producției de renină prin captopril (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei). ARP în sângele venos sistemic poate fi crescută, nefiind însă specifică pentru hipertensiunea renovasculară. În caz de leziuni unilaterale, ARP este crescută în vena din partea afectată şi este redusă în partea contralaterală.

Sindroame prin exces de steroizi

Producția anormală de de aldosteron, determină absorbția excesivă a sodiului la nivel nefronal. Creşterea consecutivă a volumului intravascular va conduce la hipertensiune arterială. Perfuzia renală este crescută, iar producția de renină este supresată. Prin efectele aldosteronului la nivel nefronal, apare secreție renală excesivă de potasiu şi hidrogen ioni, cu hipokaliemie şi alcaloză metabolică.

Producția excesivă de aldosteron este cel mai frecvent întâlnită în adenoamele adrenaliene sau în hiperplazia adrenaliană bilaterală, cu producție de mineralocorticoizi. Rareori carcinoamele adrenaliene pot fi asociate cu hiperaldosteronism primar. Un test simplu de screening constă în determinarea nivelului plasmatic al reninei, care va fi scăzut în hiperaldosteronismul primar. Diagnosticul definitiv se pune prin detectarea nivelelor crescute de aldosteron în plasmă, care nu sunt reduse după administrare de soluții saline sau inhibitori ai enzimei de conversie. Tomografia computerizată (TC) a glandelor suprarenale evidențiază prezența adenomului sau a hiperplaziei bilaterale. Scintigrafia cu colesterol iodinat poate fi utilă în detectarea adenoamelor mici. Diferențierea adenomului de hiperplazia bilaterală poate fi realizată prin dozarea aldosteronului în sângele venos suprarenalian. Hiperaldosteronismul supresat de dexametazonă este o afecțiune rară, care determină hipertensiune mineralocorticoid-indusă la tineri. În acest sindrom au fost descrise anomalii genetice. Există o genă chimerică, a cărei regiune promotor aparține genei care codifică 11β-hidroxilaza iar regiunea structurală, celei care codifică sinteza aldosteronului. Ca urmare, hormonul adrenocorticotrop (ACTH) va stimula eliberarea de aldosteron. Afecțiunea este diagnosticată în mod specific utilizând tehnica PCR (polymerase chain reaction). Dexametazona va ameliora tulburarea, prin inhibarea sintezei de ACTH. Excesul de glucocorticoizi (sindromul Cushing) poate determina manifestări asemănătoare hiperaldosteronismului, datorită efectelor glucorticoizilor asupra receptorilor aldosteronului.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoră rară, dezvoltată din celulele cromafine ale crestei neurale. Tumora apare mai frecvent la nivelul medulosuprarenalei, putând fi însă localizată oriunde de-a lungul ganglionilor simpatici din abdomen sau torace. Tumorile medulosuprarenaliene produc de regulă noradrenalină şi adrenalină, în timp ce tumorile periferice produc de regulă numai noradrenalină. Hipertensiunea apare secundar creşterii debitului cardiac şi rezistenței vasculare periferice, prin stimulare de către adrenocorticoizi.

Eliberarea catecolaminelor din aceste tumori poate fi intermitentă, astfel încât pacienții prezintă de regulă paroxisme de cefalee, flush, hiperhidroză şi palpitații, în asociere cu hipertensiunea arterială. Diagnosticul de feocromocitom poate fi sugerat de valorile plasmatice crescute ale noradrenalinei sau adrenalinei, sau de creşterea excreției urinare a catecolaminelor sau metaboliților lor, acidul vanililmandelic sau metanefrina. Lipsa de reducere a nivelelor plasmatice ale catecolaminelor după administrarea unei doze unice de clonidină reprezintă o dovadă în plus a existenței tumorii. Localizarea tumorii se realizează cel mai frecvent prin efectuarea tomografiei computerizată abdominale (în special a suprarenalelor) sau toracice. Tumorile mici, sau extra-adrenaliene pot fi localizate prin scintigrafie cu analogul guanetidinei-^{131}I – metaiodobenzil-guanidine (MIBG). Arteriografia selectivă sau dozarea venoasă a catecolaminelor, pot fi necesare pentru confirmarea localizării tumorii.

Tratamentul hipertensiunii

Scopul tratamentului hipertensiunii este reducerea riscului de morbiditate şi mortalitate prin afecțiunile cardiovasculare, consecințe ale valorilor presionale ridicate. Tratamentul antihipertensiv este indicat pacienților cu presiuni arteriale sistolice mai mari de 140 mm Hg şi presiuni diastolice peste 90 mm Hg. Tratamentul hipertensiunii arteriale sistolice izolate reduce morbiditatea şi mortalitatea acestor bolnavi.

Terapia inițială vizează măsuri nonfarmacologice, de modificare a stilului de viață a pacientului. Include modificări dietetice, ca reducerea aportului de sare şi de alcool, precum şi un aport echilibrat zilnic de minerale, vitamine şi alte principii nutritive. Reducerea greutății corporale este recomandată indivizilor obezi. Exercițiile fizice sunt indicate, precum şi înlăturarea stressului. Ocazional, prin aceste strategii nonfarmacologice, valorile presionale vor fi reduse, dar cel mai frecvent, este necesară intervenția farmacologică.

Cei mai frecvent utilizați agenți antihipertensivi sunt înscrişi în Tabelul 29-3. Recomandările recente ale Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatament of High Blood Pressure (JNC V) cuprind utilizarea diureticelor şi beta blocantelor ca medicamente de primă linie în hipertensiunea uşoară şi moderată (Figura 29-1).

Tabel 29-3 Medicamente antihipertensive orale, frecvent utilizate

Clasa	Prototipul	Mecanismul	Efecte adverse	Precauții
Diuretice	Tiazide, furosemid	Inhibă absorbția tubulară a NaCl	Hipokaliemie, hiperuricemie, hiperglicemie	Furosemidul este mai util în insuficiența renală cronică
	Spironolactona	Antagonist al aldosteronului	Hiperkaliemie	Se evită în insuficiența renală
Inhibitori adrenergetici				
Centrali	Clonidină, Metildopa	Reduc impulsurile simpatice centrale	Somnolență, oboseală, uscăciunea gurii, disfuncții sexuale	Întreruperea clonidinei poate determina hipertensiune de rebound
Periferici	Guanethidina	Vasodilatatoare	Hipotensiune ortostatică, disfuncții sexuale	Se utilizează cu prudență la vârstnici
Beta	Propranolol	↓ Ritmul cardiac și contractilitatea miocardului	Bradicardie, oboseală, insomnie	Se evită în boli obstructive ale căilor aeriene, ICC, blocuri cardiace
Alfa 1	Prazosin	Vasodilatatație	Hipotensiune ortostatică, hipotensiune la prima doză, tahicardie	Frecvent se instalează tahifilaxia
Combinat alfa și beta	Labetalol	↓ Ritmul cardiac și contractilitatea miocardului	Ameteli, oboseală, cefalee	Se evită în boli obstructive ale căilor aeriene, ICC, blocuri
Vasodilatatoare	Hidralazină, Minoxidil	Vasodilatație	Tahicardie, edeme	Apariția de anticorpi antinucleari, sindrom de tip lupus-like la hidralazină, hipertricoză la minoxidil
Blocante ale canalelor de calciu	Nifedipină, Verapamil, Diltiazem	Vasodilatație	Tahicardie, edeme	Utile la pacienții cu boală coronariană concomitentă
IEC	Captopril	Inhibarea producerii AII	Rash, neutropenie, tuse, hiperkaliemie, angioedem	Pot agrava funcția renală în caz de boli renale cronice
Blocante ale receptorilor angiotensinei	Losartan	Inhibă legarea AII la AT_1	Rash, hiperkaliemie	Pot agrava funcția renală în caz de boli renale cronice

II=Angiotensina II; AT_1= receptori ai angiotensinei II; ICC= insuficiență cardiacă congestivă; NaCl=clorură de sodiu; IEC=inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei

Recomandările au fost făcute datorită existenței de studii clinice pe termen lung, cu aceste clase de medicamente. Conform datelor JNC V, IEC, antagoniștii canalelor de calciu, blocantele receptorilor alfa 1 și blocantele alfa-beta, sunt eficiente în reducerea valorilor presiunii arteriale. Decizia utilizării diureticelor și betablocantelor ca primă linie terapeutică este datorată lipsei studiilor clinice pe termen lung cu clasele de antihipertensiune menționate anterior.

Recomandările JNC V nu includ o abordare individualizată a tratamentului hipertensiunii. Trebuie avută în vedere diferența de eficacitate a medicamentelor în diversele grupuri populaționale. De exemplu, rasa neagră răspunde mai bine la diuretice, blocante ale canalelor de calciu și blocante alfa-beta, față de beta-blocante. IEC vor fi utilizați la diabeticii hipertensivi. La vârstnici, o alegere terapeutică bună va include un diuretic sau un blocant al canalelor de calciu. Toleranța pacienților la eventualele reacții adverse ale medicamentelor se va lua de asemenea în calcul. De exemplu, un hipertensiv activ, sănătos, nu va tolera reducerea capacității fizice induse de beta-blocante, iar cei cu afecțiuni bronhospastice nu vor primi beta blocante. În sfârșit, se va lua în calcul și prețul medicamentului ales. Urgențele hipertensive necesită o abordare terapeutică mult mai agresivă (Tabel 29-4).

Administrarea parenterală de nitroprusiat de sodiu, labetalol, hidalazină si diazoxid este frecvent indicată pentru a minimaliza leziunile diverselor organe. Tratamentul va fi realizat în unități de terapie intensivă, cu monitorizare permanentă a valorilor presionale și a funcțiilor organelor. Hipertensiunea accelerată, fără manifestări de disfuncții organice acute, poate fi tratată cu medicamente orale care scad rapid presiunea arterială, cum ar fi clonidina, sau blocantele canalelor de calciu.

Tratamentul hipertensiunii secundare va viza afecțiunea primară. Scopul tratării hipertensiunii renovasculare este îndepărtarea leziunii obstructive din sistemul arterial renal prin angioplastie transluminală sau prin revascularizare chirurgicală.

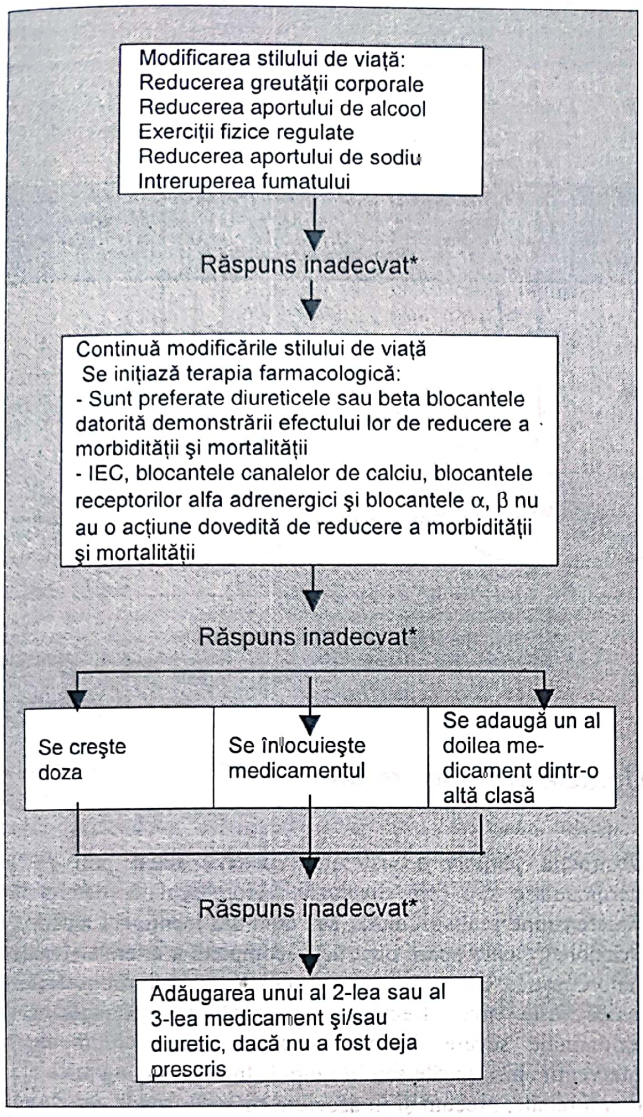


Figura 29-1

Algoritm de tratament. Asteriscul indică un răspuns caracterizat prin atingerea nivelului presional normal, sau o reducere considerabilă a valorilor presidonale. IEC = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. (Din al cincilea raport al Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatament of High Blood Pressure [JNC V]. Arch Intern Med 1993; 153:164).

Tratamentul de elecţie . în adenoamele unilaterale suprarenaliene este adrenalectomia unilaterală. Pacienţii cu risc chirurgical sau cei cu hiperplazie adrenaliană bilaterală, vor primi terapie farmacologică cu antagonişti aldosteronici. Feocromocitomul are o abordare terapeutică chirurgicală, cu excepţia cazurilor cu mestataze sau când pacientul este inoperabil din alte motive. Cu 1-2 săptămâni înaintea intervenţiei chirurgicale, bolnavul va primi agenţi blocanţi alfa şi beta adrenergici şi vor fi perfuzaţi pentru expansiune volumică pentru a contracara alterările hemodinamice marcate care pot surveni perioperator. Blocarea alfa-adrenergică trebuie să fie completă înainte de utilizarea agenţilor beta-blocanţi. Dacă nu se realizează acest lucru, mai ales în cazul tumorilor care secretă atât adrenalină cât şi noradrenalină, administrarea beta-blocantelor poate precipita o criză hipertensivă.

BOLILE VASCULARE RENALE

Înţelegerea răspunsului vascular normal la stresul circulator şi fizic exercitat de către fluxul sanguin, a permis cunoaşterea mai aprofundată a fiziopatologiei multor boli vasculare (fig. 29-2). Vasele renale au aceleaşi răspunsuri fiziologice şi acelaşi spectru larg de afecţiuni ca cele observate în celelalte teritorii vasculare ale organismului .

Biologia vasculară

Celulele endoteliale formează stratul intern al oricărui ţesut vascular, fiind în contact direct cu componentele sanguine. Endoteliulul are trei funcţii reglatorii majore implicate în menţinerea fluxului sanguin. În primul rând, reglează tonusul vascular. Relaxarea vasculară este mediată de prostaciclina derivată din celulele endoteliate şi de nitric oxid (factorul de relaxare endotelial). Endotelinele, vasoconstrictori puternici, sunt peptide produse şi eliberate de celulele endoteliale. În al doilea rând, endoteliulul reglează cascada coagulării. Numeroşi stimuli circulanţi induc exprimarea la suprafaţa celulelor endoteliale a factorului tisular care activează cascada coagulării. Coagularea este inhibată de producţia de prostaciclină, care reduce aderenţa trombocitelor.

Tabel 29-4 **Medicaţia parenterală în urgenţele hipertensive**

Medicament	Avantaje	Precauţii
Vasodilatatoare		
Nitroprusiat de sodiu	Instalare rapidă a efectului, permite o titrare efectivă, nu determină sedare	Necesită monitorizare permanentă; în caz de utilizare prelungită apare intoxicaţia cu tiocianat
Diazoxid	Instalare rapidă a efectului	Bolusurile mari pot determina hipotensiune severă; efect prelungit în timp; retenţie de sare; tahicardie reflexă, angină
Hidralazina	Preparat cu administrare I.M.	Tahicardie reflexă, angină
Nitroglicerina	Dilatarea vaselor coronariene	Necesită monitorizare permanentă; flash; cefalee
Enalapril	Durată prelungită de acţiune	Poate determina deteriorare rapidă a funcţiei renale, hiperkaliemie
Inhibitori adrenergici		
Metildopa	Reducere progresivă a presiunii arteriale, sigură la gravide	Efecte inconstante, sedare
Labetalol	Tahicardie reflexă redusă, durată prelungită de acţiune	Bronhospasm, bradicardie; se evită în insuficienţă ventriculară stângă

I.M. = intramuscular

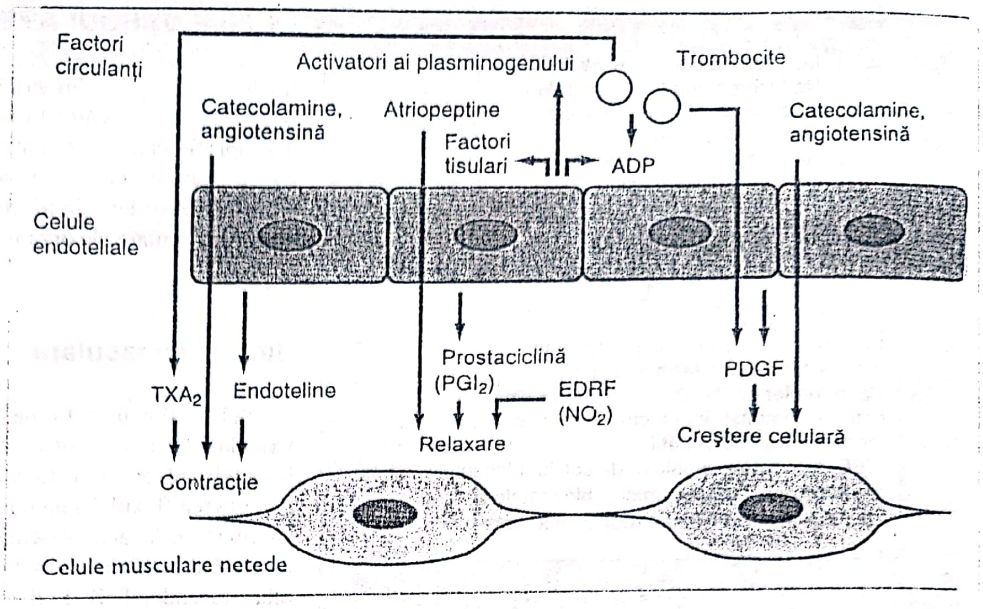


Figura 29-2

Principii ale biologiei vasculare. Factori produși sistemic sau local, modulează tonusul vascular, creșterea tisulară și activitatea trombocitelor. ERDF= factorul de relaxare derivat din endoteliu (endothelium-derived relaxing factor); PDGF= factorul de creștere derivat din trombocite (platelet-derived growth factor); TxA_2 = tromboxan A_2.

Endoteliul metabolizează unii factori implicați în formarea cheagului, cum ar fi adenozin difosfatul, eliberat din trombocite. Prin formarea activatorilor plasminogenului, endoteliul intervine în fibrinoliza trombilor deja formați. În sfârșit, endoteliul reglează creșterea celulară, cu rol important în leziunile tisulare și în menținerea arhitecturii normale vasculare. Creșterea celulelor musculare netede adiacente este reglată de factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), care în parte este produs și de țesutul endotelial.

Celulele endoteliale pot fi considerate ca reglatoare, iar celulele musculare netede situate subendotelial sunt efectoarele țesutului vascular. Aceste celule se contractă ca răspuns la acțiunea endotelinelor și se dilată ca răspuns la factorul de relaxare. Dilatarea este mediată printr-un mecanism care poate fi de asemenea stimulat de atriopeptine. Deși arhitectura lumenului vascular poate fi tranzitoriu modificată de constricția sau relaxarea celulelor musculare netede, proliferarea acestor celule determină alterarea cronică a structurii vaselor. Creșterea celulelor musculare netede depinde de factori locali, derivați din endoteliu sau trombocite. Factorii circulanți, precum catecolaminele și angiotensina II, sunt deasemenea promotori ai creșterii celulelor musculare netede prin reglarea producției constituenților matricei extracelulare. Este clar că țesutul vascular are capacitatea de a promova sau a inhiba procesele fine care reglează tonusul vascular, coagularea intravasculară și creșterea celulară. Deși aceste procese complexe pot fi inactive în vasele normale, intacte, ele sunt esențiale în caz de afectare a arhitecturii vasculare. Aceste mecanisme creează o balanță care permite țesutului vascular lezat să se vindece, în timp ce asigură un flux sanguin adecvat, distal de locul leziunii. Orice dezechilibru al acestor sisteme promovează patologia vasculară. Modificările patologice pot apare în arterele sau venele majore, sau în ramurile acestora.

Ocluzia arterelor renale

Obstrucția parțială a sistemului arterial renal prin plăci ateromatoase sau prin displazie fibromusculară, determină hipertensiune renovasculară, așa cum s-a menționat anterior. Ocazional, poate apare obstrucție completă a arterelor renale majore sau a ramurilor lor principale. Tromboza arterelor renale este mai frecvent observată în traumatismele abdominale severe. Tromboza poate apare rareori după intervenții chirurgicale sau în timpul studiilor angiografice ale arterei renale, precum și în asociere cu anevrismele aortei sau arterelor renale principale. Ocluzia arterelor renale poate fi determinată de embolii, frecvente la pacienții cu boli vasculare aterosclerotice. Emboliile au de regulă originea în inimă, după infarcte de miocard sau în cursul episoadelor de fibrilație atrială. Vegetațiile valvulare din endocardita bacteriană pot uneori emboliza și obstrua arterele renale. Embolizarea simultană în alte organe furnizează dovezi asupra naturii ocluziei vasculare renale.

Renografia izotopică este utilă în evaluarea inițială a suspiciunii de infarct renal. Absența fluxului sanguin în studiile dinamice sau defectele de captare pe imaginile statice sunt înalt sugestive pentru ocluzia arterială. Arteriografia renală este necesară pentru a determina localizarea și întinderea ocluziei. Pentru revascularizarea arterelor renale principale sau a ramurilor segmentale, este nevoie de regulă de embolectomie chirurgicală sau de by-pass. Agenții trombolitici sau angioplastia transluminală, urmată de anticoagulare, pot fi utili în anumite cazuri. Abordarea terapeutică conservativă poate fi adecvată în majoritatea situațiilor de ocluzii unilaterale sau segmentate.

Arteriole și microvascularizație

Afecțiunile vaselor renale principale sunt de regulă

Tabel 29-5 Boli vasculare renale

Vasul	Afecţiunea	Manifestarea
Artere	Tromboza	Insuficienţă renală acută
	Embolia	Hipertensiune
Arteriole şi microvascularizaţie	Ateroembolia	Insuficienţă renală rapid progresivă, semne sistematice de embolizare.
	Nefroscleroza hipertensivă.	Insuficienţă renală lent progresivă.
	Hipertensiunea malignă	Insuficienţă renală acută, proteinurie.
	Sclerodermie	Crize maligne cu hipertensiune şi insuficienţă renală rapid progresivă.
	SHU / PTT	Insuficienţă renală rapid progresivă, trombocitopenie, anemie hemolitică.
Vene renale	Tromboze	Insuficienţă renală acută, proteinurie, embolie pulmonară.

SHU= Sindrom hemolitic uremic.
PTT = Purpura trombocitopenică trombotică

unilaterale. Procesele care interesează vasele mici renale, sunt dimpotrivă difuze, bilaterale (tabelul 29-5). Majoritatea bolilor arteriolelor renale sunt sistemice şi afectează multiple organe. Aceste afecţiuni sunt de regulă iniţiate de o leziune vasculară şi progresează datorită răspunsului vascular la procesul patologic. Din punct de vedere clinic, bolile arteriolare sunt frecvent asociate cu hipertensiune, ca urmare a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Insuficienţa renală se poate instala acut, dar este de regulă progresivă, într-un interval de săptămâni sau luni.

Embolia ateromatoasă din plăcile aterosclerotice apare de obicei după intervenţiile pe aorta aterosclerotică şi afectează multiple vase mici. Există evidenţe de embolie şi în alte ţesuturi, în mod particular la nivelul fundului de ochi sau în membrele inferioare. Examenul anatomo-patologic al rinichiului relevă prezenţa de cristale de colesterol, la nivelul arterelor renale mici şi medii. Nu există tratament pentru această afecţiune, iar prognosticul este foarte prost, reflectând severitatea bolii primare ateromatoase.

Nefroscleroza benignă este denumirea care descrie procesul lent de scleroză vasculară renală şi de modificări ischemice care complică evoluţia hipertensiunii esenţiale, cronice. Deşi arterele intrarenale prezintă semne de îngroşare sclerotică, leziunea dominantă este la nivelul arteriolei aferente, unde îngroşarea hialină determină un aspect omogen, eozinofilic al vasului. Glomerulii au membrana bazală subţiată ischemic şi devin progresiv sclerotici, în timp ce tubii se atrofiază, fiind înlocuiţi de ţesut fibros.

Din punct de vedere clinic, există proteinurie uşoară, iar sedimentul urinar este necaracteristic. Radiografic, rinichii prezintă o reducere progresivă a dimensiunilor. Rata de filtrare glomerulară scade încet, ajungând uneori la stadiul de insuficienţă renală simptomatică. Tratamentul constă în controlul valorilor presiunii arteriale, ceea ce reduce rata de progresie către stadiul terminal al insuficienţei.

Nefroscleroza malignă este o arterită necrotizantă care apare în contextul hipertensiunii accelerate. Rinichii sunt în general de dimensiuni reduse şi au peteşii hemoragice la suprafaţă. Leziunea caracteristică este necroza fibrinoidă fără inflamaţie din arteriolele renale, cu extindere uneori către capilarele glomerulare. Un al doilea tip de leziune semnificativă este proliferarea endotelială de tip „onion skin" („bulb de ceapă"), în arterele mici, determinată de depunerile concentrice de colagen şi de proliferarea celulelor endoteliale.

Pacientul prezintă de regulă presiuni arteriale diastolice foarte crescute - peste 120 mm Hg. Frecvent, apare concomitent encefalopatia hipertensivă. Proteinuria şi hematuria însoţesc insuficienţa renală acută. Obiectivul terapeutic este reducerea rapidă a presiunii arteriale diastolice la aproximativ 100 mm Hg, urmată de o reducere progresivă, către 80 mm Hg, în decurs de câteva zile. Frecvent, funcţia renală se deteriorează în continuare, în timpul fazei iniţiale de control al presiunii arteriale, pentru a-şi reveni pe măsură ce leziunea vasculară se vindecă şi autoreglarea fluxului sanguin renal este restabilită. Dacă leziunea vasculară este severă, vindecarea poate dura câteva săptămâni sau luni, chiar dacă presiunea arterială se menţine normală.

Sclerodermia este o boală progresivă a ţesutului conjunctiv, cu etiologie necunoscută. Afectează vasele diverselor organe, inclusiv ale rinichiului. Arteriolele renale prezintă de obicei proliferare intimală, cu ocluzia progresivă a lumenului. Se poate instala un proces accelerat, în asociere cu necroza arteriolelor şi capilarelor glomerulare, ca în hipertensiunea malignă. Evoluţia clinică a afectării renale reflectă modificările anatomo-patologice. Modificările arteriolare iniţiale pot fi asociate cu examen normal al urinei şi o rată normală a filtrării glomerulare. Instalarea proteinuriei sau a hipertensiunii uşoare, anunţă frecvent apariţia crizei renale sclerodermice accelerate. Această fază este similară cu modul de prezentare al hipertensiunii maligne. Tratamentul vizează controlul presiunii arteriale. Utilizarea IEC la debutul afectării renale, poate preveni criza renală.

Sindromul hemolitic uremic (SHU) şi purpura trombocitopenică trombotică (PTT) sunt două afecţiuni caracterizate prin microangiopatie trombotică. Trăsăturile clinice, patogenia şi tratamentul celor două boli sunt similare, astfel încât sunt considerate o singură afecţiune cu modalităţi diverse de prezentare. Leziunea renală variază ca severitate şi este caracterizată prin prezenţa de trombi de fibrină în capilarele glomerulare. În arteriole pot exista deasemenea trombi, cu necroză fibrinoidă. Afecţiunile sunt asociate cu anemie hemolitică microangiopatică şi trombocitopenie.

Sindromul hemolitic uremic apare în general la copii, după afecţiuni nespecifice gastrointestinale sau sindroame de tip flu-like. Tulpinile de *Escherichia Coli* producătoare de verotoxină sunt asociate cu producerea colitei hemoragice şi a SHU. La adulţi boala apare mai frecvent la femei tinere, în perioada peripartum sau în caz de consum de contraceptive orale. O serie de medicamente antineoplazice au fost asociate cu producerea SHU. Sindromul clinic din PTT este dominat de manifestările neurologice. Afectarea renală poate fi de tipul insuficienţei renale acute sau a celei rapid progresive. Rata recuperării spontane la copii cu SHU este mare, astfel încât este necesar numai tratamentul suportiv. Prognosticul la adulţi nu este la fel de bun, indicându-se terapie adiţională.

Remisiunea poate fi indusă prin plasmafereză, asociată cu administrarea de plasmă proaspătă şi corticoizi.

Ocluzia venoasă renală

Ocluzia venoasă renală este un fenomen trombotic. Incidența trombozei venei renale poate fi de până la 30% în nefropatiile glomerulare cu sindrom nefrotic, în special în nefropatia membranoasă. Poate apare şi la copii cu deshidratare severă în caz de gastroenterite sau septicemii. Ocluzia venoasă este de regulă asimptomatică. Uneori trombusul poate emboliza, conducând la fenomene de embolie pulmonară acută sau de infarct pulmonar. Funcția renală se poate deteriora acut, mai ales la copii sau la adulți cu sindrom nefrotic.

Ultrasonografia renală poate evidenția trombusul din vena renală. Diagnosticul definitiv se pune pe venografia renală. Anticoagularea este indicată la pacienții cu risc de embolie pulmonară, sau la cei la care s-a produs acest eveniment. Terapia fibrinolitică se administrează bolnavilor cu insuficiență renală acută sau cu dureri severe în flanc. Funcția renală se îmbunătățeşte în general, odată cu rezoluția trombusului. Anticoagularea profilactică nu este recomandată pacienților cu sindrom nefrotic şi cu risc de apariție a trombozelor.

BIBLIOGRAFIE

Albers FJ: Clinical Characteristics of antherosclerotic renovascular disease. Am J Kid Dis 1994; 24(4):636-641

Alderman MH: Non-pharmacological treatment of hypertension. Lancet 1994; 344:307

Calhoun DA, Oparil S: Treatment of hypertensive crisis. N Engl J Med 1990; 323:1177.

The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153:154.

Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al: A chimaeric 11 B-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. Nature 1992; 355:262.

Mann SJ, Pickering TG: Detection of renovascular hypertension:State of the Art: 1992. Ann Intern Med 1992; 117:845-853.

Remuzzi G, Ruggenenti P: The hemolytic uremic syndrome. Kid Intern 1995; 47:2-19.

Vane JR, Angaard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323:27.

Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization and management, Med Clin North Am 1995; 79(1):131.

30

Insuficiența renală acută

DEFINIȚIE ŞI ETIOLOGIE

Insuficiența renală acută (IRA) este un sindrom caracterizat prin reducerea brutală a funcției renale, cu creşterea concentrației serice a produşilor de retenție azotată (ex. azotul ureic sanguin şi creatinina). IRA poate fi determinată de reducerea fluxului sanguin renal (azotemie prerenală), de boli renale parenchimatoase intrinseci (azotemie renală) sau de obstrucția fluxului urinar (azotemie postrenală) (Figura 30-1).

Cea mai frecventă boală renală intrinsecă implicată în apariția IRA este necroza tubulară acută (NTA), definită ca un sindrom clinic caracterizat prin reducerea brutală şi susținută a ratei de filtrare glomerulară (RFG), în decurs de minute sau zile, determinată de o ischemie acută sau un factor nefrotoxic. Recunoaşterea clinică se bazează pe excluderea cauzelor prerenale sau postrenale de azotemie acută, sau a altor boli renale intrinseci (ex. glomerulonefrite, nefrite interstițiale acute, vasculite). Altfel spus, este necesară excluderea altor sindroame renale, înainte de a diagnostica NTA. Deşi denumirea de *necroză tubulară acută* nu reprezintă o descriere histologică validă, completă, termenul a intrat în uzul medicinii clinice, motiv pentru care este utilizat în acest capitol.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ŞI EVALUARE DIAGNOSTICĂ A PACIENTULUI

Azotemia acută intraspitalicească

În ciuda listei exhaustive de situații care pot determina azotemia acută intraspitalicească, anamneza atentă, examenul fizic şi testele simple paraclinice oferă date suficiente pentru diagnostic. La adultul spitalizat, azotemia prerenală este cea mai frecventă cauză de azotemie acută iar NTA este cea mai frecventă boală intrinsecă ce determină IRA. Ca urmare, diagnosticul diferențial se va face între azotemia prerenală (ex. depleție volemică) şi NTA (secundară ischemiei sau nefrotoxicelor). La bărbații în vârstă, este necesară excluderea obstrucției vezicale. În funcție de situația clinică, alte diagnostice care pot fi considerate sunt nefrita interstițială acută (ex. secundară după meticilină), embolia ateromatoasă (după chirurgia aortei şi/sau aortografie), obstrucția ureterală (chirurgie pelvică, colonică), sau obstrucția intrarenală (ex. nefropatia acută acid urică).

Evoluția, anamneza şi examenul fizic

Determinarea cauzelor IRA necesită o abordare sistematică, conform datelor din tabelul 30-1. La un pacient spitalizat, cu IRA, dificultatea nu constă în identificarea unei etiologii posibile, ci în faptul că există mai multe cauze de IRA. Diagnosticul corect depinde de analiza atentă a datelor rezultate din evoluția clinică a bolnavului cu IRA, a secvenței de deteriorare a funcției renale, corelată cu cronologia potențialelor etiologii de IRA. Diagnosticul corect necesită cunoaşterea istoriei naturale a cauzelor de IRA. Unele dintre cele mai importante date, care trebuiesc analizate sunt prezentate în tabelul 30-2.

Reducerea greutății corporale, modificările posturale ale presiunii arteriale şi pulsului, reducerea pulsului venos jugular, sugerează scăderea volumului lichidelor extracelulare. Azotemia prerenală poate apare de asemenea în stări în care lichidele extracelulare sunt în exces (ex. insuficiența cardiacă, ciroza, sindromul nefrotic), dar volumul sanguin "efectiv" este redus. Examinarea atentă a abdomenului poate evidenția o vezică urinară destinsă, în tensiune, indicând obstrucție a tractului urinar inferior. Când obstrucția tractului urinar inferior este suspicionată a determina azotemia acută, sunt necesare examinarea prostatei şi cateterizarea sterilă a vezicii urinare. Se va măsura volumul urinar şi se va analiza urina obținută.

Utile pot fi înregistrarea eventuală a febrei şi rash-ului la pacienții cu nefrită interstițială acută. Embolia ateromatoasă sau cu colesterol poate fi sugerată de cateterizarea recentă a aortei şi de prezența livedo reticularis.

Diferențierea azotemiei prerenale de NTA poate fi dificilă, pe de o parte datorită dificultății de evaluare a statusului volemic la pacienții foarte graşi şi pe de altă parte, datorită faptului că orice cauză de azotemie prerenală, suficient de severă, poate duce la NTA. Evaluarea volumului urinar, a sedimentului şi indicilor urinari pot ajuta la stabilirea diagnosticului corect.

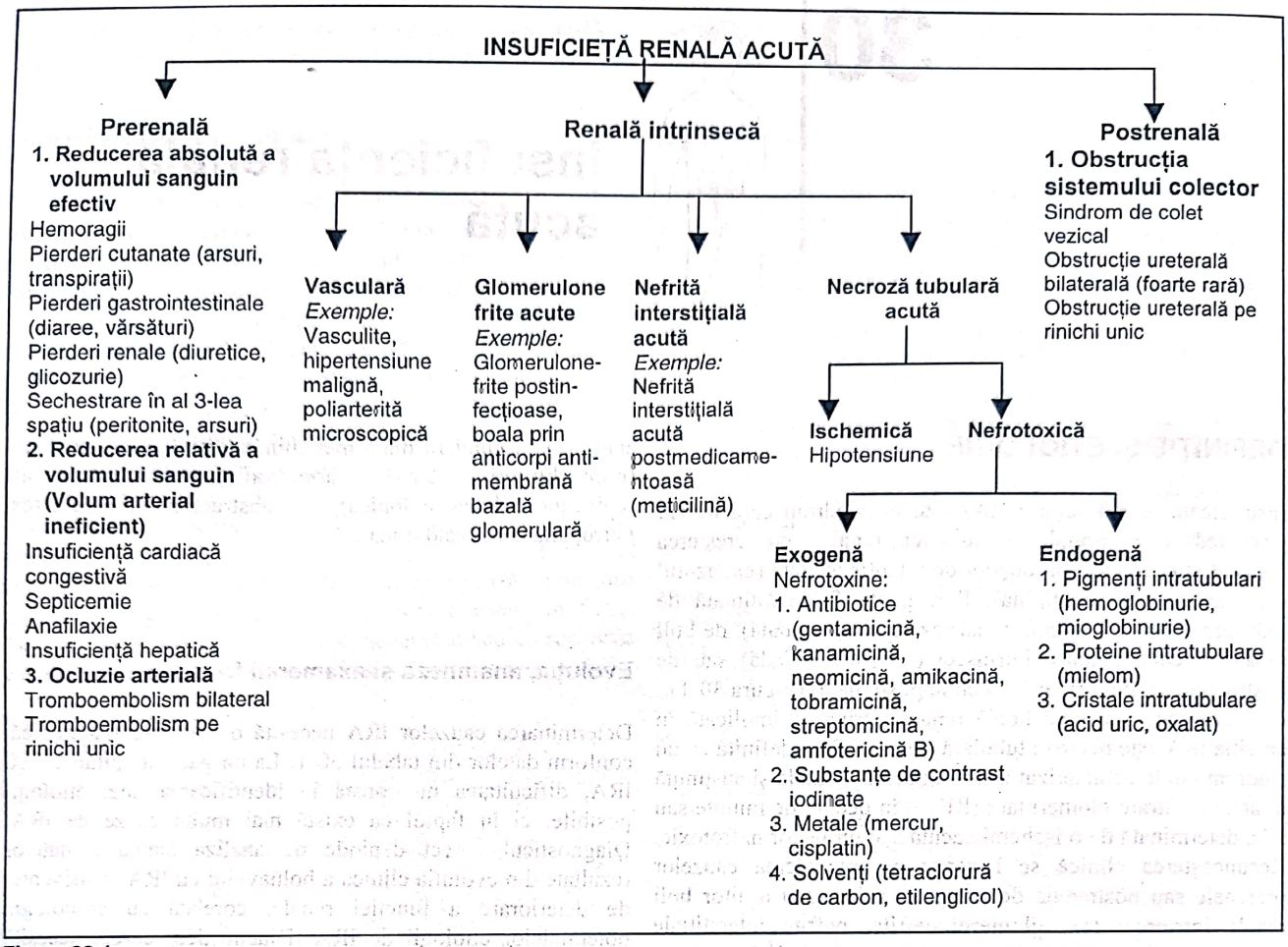


Figura 30-1

Cauzele bolii renale acute

Volumul urinar

În NTA oligurică, volumul urinar este frecvent sub 400 ml/zi. Diureza normală nu exclude diagnosticul de NTA, un număr semnificativ de pacienți cu NTA având diureze de 1,5-2 L/zi. NTA non-oligurice sunt frecvent determinate de antibioticele nefrotoxice. Pe de altă parte, anuria totală (debit urinar O) sugerează un alt diagnostic decât NTA, cel mai important fiind cel de obstrucție. Aceasta este sugerată și de variațiile zilnice mari ale diurezei.

Sedimentul urinar

În insuficiența prerenală, se întâlnește un număr moderat de cilindri hialini și granuloși fini, cilindrii celulari și cei granuloși mari fiind rari. În NTA, sedimentul este de regulă caracteristic: elementele specifice sunt reprezentate de cilindrii granuloși maronii "murdari" și celulele epiteliale tubulare renale, libere sau incluse în cilindri; aceste elemente sunt prezente în 70-80% din cazurile de NTA. Posibilitatea obstrucției este sugerată de existența unui sediment "benign" care conține numai câteva elemente. În IRA asociată cu precipitarea intratubulară de oxalat (ex. anestezia cu metoxifluran) sau acid uric (în caz de hiperuricemie acută după chimioterapie antineoplazică), sedimentul conține din abundență cristale de oxalat sau acid uric.

"Indicii urinari"

O serie importantă de teste diagnostice se referă la aprecierea funcției tubulare renale. Cel mai frecvent test utilizat constă în măsurarea simultană, în ser și în plasmă a sodiului și creatininei. Raționamentul folosirii acestor indici este următorul: raportul creatininei urinare și plasmatice (U/P_{cr}) reprezintă un indice al fracției excretate din apa filtrată. Considerând că toată creatinina filtrată la nivel glomerular este excretată în urină și numai o mică parte este adăugată prin secreție (o ipoteză extrem de simplificată, dar acceptabilă), orice creștere în concentrația urinară a creatininei, care o depășește pe cea din plasmă, este determinată de îndepărtarea apei.

În azotemia prerenală, datorită reducerii cantității de filtrat glomerular din fiecare nefron, și datorită stimulilor care induc retenția de sare și apă, raportul U/P_{cr} este mult mai mare decât în NTA, iar concentrația urinară a sodiului este în mod caracteristic scăzută (Tabel 30-3).

Tabel 30-1 **Abordarea diagnostică a insuficienței renale acute**

1. Datele înregistrate anterior (vezi Tabelul 30-2); o atenție specială se va acorda dovezilor privind reducerea recentă a RFG, precum și secvenței evenimentelor care au dus la deteriorarea funcției renale, pentru a determina posibilii factori etiologici
2. Examenul fizic, inclusiv evaluarea statusului hemodinamic
3. Examenul de urină, cu analiza atentă a sedimentului urinar
4. Determinarea indicilor urinari
5. Cateterizarea vezicii urinare
6. Răspunsul diurezei la administrarea de lichide
7. Studii radiologice, în funcție de situația clinică, ex: ultrasonografia pentru identificarea obstrucției.
8. Biopsia renală

RFG = rata filtrării glomerulare

Dimpotrivă, în NTA, nefronii excretă o fracție importantă din sodiul și apa filtrate, ceea ce conduce la un raport U/P_{cr} scăzut și la o excreție fracțională crescută a sodiului. Interpretarea acestor teste trebuie făcută în corelație cu celelate date clinice și paraclinice, întrucât există și excepții ale acestor generalizări. De exemplu, anumite cazuri de NTA, cum ar fi leziunile renale induse de substanțele de contrast iodate, pot prezenta caracteristicile clinice ale NTA, dar cu o excreție fracțională a sodiului sub 1%.

Indicații ale altor teste diagnostice și ale biopsiei renale

Dacă diagnosticul de azotemie prerenală sau NTA este sigur, nefiind necesară excluderea altor cauze de azotemie acută, în general nu mai sunt indicate alte evaluări diagnostice. Acestea vor fi însă necesare în următoarele condiții: 1) diagnostic nesigur, în special când contextul clinic sugerează alte posibilități (ex. obstrucție, accident vascular); 2) manifestările clinice fac improbabil diagnosticul de azotemie prerenală sau NTA (ex. anuria totală); 3) oligurie cu durată mai mare de 4 săptămâni.

Sonografia este o metodă noninvazivă de determinare a prezenței sau absenței dilatării sistemului colector. Din acest motiv, reprezintă un test screening important și sigur de excludere a obstrucției. Explorările radioizotopice apreciază fluxul sanguin renal și funcția excretorie (secretorie). Studiile fluxului sanguin fac diferențierea între prezența sau absența perfuziei renale, evaluând totodată simetria fluxurilor în cei doi rinichi, având însă o sensibilitate redusă în cuantificarea debitelor sanguine absolute. Biopsia renală este rareori indicată în IRA intraspitalicească, spre deosebire de cazurile de IRA cu debut în afara perioadei de spitalizare, când efectuarea biopsiei este frecvent indicată.

Evaluarea pacientului cu insuficiență renală

Azotemia descoperită în afara perioadei de spitalizare, poate fi acută sau cronică. În tabelul 30-4, sunt înscrise caracteristicile de diferențiere între insuficiența renală acută și cronică. Majoritatea bolnavilor cu retenție azotată avansată au insuficiență renală cronică. Înaintea evaluării diagnostice complete, se va face o identificare a complicațiilor insuficienței renale, care pot fi letale în absența tratamentului prompt. Unele dintre acestea, precum hiperhidratarea sau tamponada pericardică pot fi detectate prin examenul clinic. Evaluările paraclinice vor identifica hiperkaliemia severă și acidoza metabolică extremă, ambele cu potențial letal. Așa cum s-a menționat în secțiunea I, electrocardiograma (EKG) este utilă în aprecierea efectelor cardiace ale hiperkaliemiei.

Chiar înainte de stabilirea cauzei insuficienței renale, este necesară inițierea dializei. Indicațiile absolute ale dializei sunt hiperkaliemia severă, acidoză, hiperhidratarea extremă sau prezența manifestărilor uremiei. Multe dintre simptomele uremice sunt nespecifice. Totuși, frecătura pericardică sau manifestările neurologice, cum ar fi asterixis-ul, sunt indicații de instituire promptă a dializei.

Tabel 30-2 **Datele înregistrate la un pacient spitalizat care dezvoltă insuficiență renală acută**

	Comentarii
1. Funcția renală anterioară	Se determină caracterul acut al azotemiei Pacienții cu insuficiență renală anterioară, sunt susceptibili să dezvolte IRA, secundar administrării de substanțe de contrast
2. Prezența infecției	Sepsisul poate induce IRA, chiar în absența hipotensiunii
3. Agenți nefrotoxici	Aminoglicozidele (ex. gentamicina) sunt o cauză importantă de NTA intraspitalicească; în mod tipic determină NTA nonoligurică, în primele 2 săptămâni de terapie Meticilina poate induce nefrită interstițială acută Agenții citotoxici, ex. cisplatin, pot determina IRA
4. Studii cu substanțe de contrast, cum ar fi colecistografia, pielografia intravenoasă, angiografia	O cauză importantă de NTA la pacienții spitalizați; în mod tipic determină IRA oligurică la 24-48 ore după studiu
5. Episoade de hipotensiune	Sugerează azotemia prerenală sau NTA ischemică
6. Istoric de transfuzii sanguine	Transfuziile incompatibile sunt o cauză rară de NTA
7. Istoric de pierderi sau sechestrări de lichide extracelulare, urmărirea aportului/eliminărilor de lichide, determinarea seriată a greutății corporale	Oferă date importante despre posibilitatea azotemiei prerenale
8. Tipul intervenției chirurgicale	Susceptibilitatea particulară pentru producerea NTA o au bolnavii cu icter obstructiv, cu intervenții chirurgicale cardiace sau vasculare
9. Tipul anesteziei	Metoxifluranul și produșii înrudiți (enfluran), mai puțin toxici, sunt cauză de NTA nonoligurică
10. Cantitatea de sânge pierdută în timpul intervenției chirurgicale și eventuala asociere cu hipotensiune arterială	Sugerează azotemie prerenală sau NTA ischemică

IRA= Insuficiență renală acută, NTA = Necroza tubulară acută

Tabel 30-3 Indicii diagnostici urinari

Indicele	Azotemia prerenală	Necroza tubulară acută
Sodiul urinar U_{na} (mEq/L)	<20	>20
U_{cr} (mg/dl)/P_{cr}(mg/dl)	>40	<20
U_{OSM} (mOsm/kgH_2O)	>500	<350
Indicele de insuficiență renală $IIR = \frac{U_{Na}}{\frac{U_{cr}}{P_{cr}}}$	<1	>1
Excreția fractională a sodiului filtrat $FeNa = \frac{U_{NaX}P_{cr}}{P_{NaX}U_{cr}} x100$	<1	>1

Evaluarea paraclinică

La adultul spitalizat, la care s-au exclus azotemia prerenală şi postrenală, insuficienta renală acută este determinată de regulă de NTA. Dimpotrivă, IRA apărută în afara spitalizării şi la care s-au exclus eventualele cauze prerenale şi postrenale, este cel mai frecvent determinată de boli renale parenchimatoase. Examenul sedimentului urinar, detectarea eventuală a proteinelor sau hematiilor în urină, oferă informații valoroase, care reduc posibilitățile de diagnostic etiologic, şi sugerează efectuarea altor evaluări paraclinice.

1. Prezența proteinuriei de gradul 3^+ sau 4^+, a hematuriei de gradul 2^+ sau 3^+, a unui sediment activ, cu cilindri hematici şi hematii, reprezintă elemente caracteristice de glomerulonefrită proliferativă. Diagnosticul va fi clarificat de anamneză, examen fizic (sugerând de exemplu lupusul eritematos sistemic), de determinarea complementului seric, a factorului antinuclear şi de biopsia renală (dacă rinichii sunt de dimensiuni normale).

Tabel 30-4 Caracterstici utile care sugerează insuficienta renală acută cronică

Caracteristica	Insuficiență renală acută	Insuficiență renală cronică
Anamneza	Funcție renală anterioară normală	Valori anterioare crescute ale azotului ureic sanguin sau creatininei
Dimensiunile renale	Normale	Rinichi mici, exceptând cazurile de mielom multiplu, diabet zaharat, amiloidoză, polichistoză renală
Radiografia osoasă	Fără semne de osteodistrofie renală	Poate evidenția osteodistrofia renală
Hemoglobină/ hematocrit	Poate fi prezentă anemia, dar o hemoglobină normală la un pacient cu azotemie avansată, sugerează IRA	Frecvent este prezentă anemia

IRA= Insuficiență renală acută

2. Prezența numai a câtorva hematii în sedimentul urinar, cu reacție pozitivă a urinii sau supernatantului (obținut prin îndepărtarea hematiilor prin centrifugare) pentru hem, este sugestivă pentru mioglobinurie sau hemoglobinurie. Pacienții cu rabdomioliză au valori crescute ale enzimelor musculare, ca de exemplu creatinin fosfokinaza. Sedimentul urinar în caz de mioglobinurie prezintă hematii, cilindri pigmentari, cilindri granuloşi şi numeroase cristale de acid uric.

Dimensiunile rinichilor orientează asupra caracterului acut sau cronic al insuficienței renale, oferind date şi despre eventuala prezență a obstrucției. Ultrasonografia renală este examenul inițial de elecție, fiind neinvazivă şi sensibilă. Rinichii de dimensiuni normale la un pacient cu azotomie severă, sugerează mai degrabă caracterul acut, decât cronic al insuficienței renale; cu toate acestea, există câteva cauze importante de insuficiență renală cronică, în care rinichii au dimensiuni normale, cum ar fi diabetul zaharat, mielomul multiplu şi amiloidoza. Ecografia renală este utilă de asemenea pentru 1)diagnosticul polikistozei renale; 2) determinarea existenței unuia sau a doi rinichi şi 3) localizarea rinichilor în vederea efectuării biopsiei.

Rinichii de dimensiuni normale, la un pacient cu insuficiență renală, reprezintă frecvent indicație de biopsie renală. Înainte de efectuarea acesteia este necesar controlul presiunii arteriale, a parametrilor coagulării, precum şi confirmarea prezenței ambilor rinichi.

MANIFESTĂRI CLINICE, COMPLICAȚII ŞI TRATAMENT ALE NECROZEI TUBULARE ACUTE

Simptomele şi semnele insuficienței renale acute reflectă pierderea funcțiilor reglatorii excretorii şi endocrine ale rinichiului. Pierderea capacității excretorii conduce la creşterea concentrației plasmatice a substanțelor care în mod normal sunt excretate de rinichi. Cele mai frecvent monitorizate sunt concentrațiile serice ale azotului ureic urinar şi creatininei. În absența complicațiilor, azotul ureic sanguin creşte cu aproximativ 10-20 mg/dl/zi, iar HCO_3^- scade până la un nivel stabil de 17-18 mEq/L. K^+seric nu creşte semnificativ decât în caz de stări hipercatabolice, sângerări gastrointestinale sau traumatisme tisulare întinse.

Deoarece NTA este o afecțiune catabolizantă, pacienții îşi vor reduce greutatea cu aproximativ 226,8 g pe zi. Scăderea ponderală poate fi minimalizată printr-un aport caloric (1800-2500 Kcal) şi proteic (40 g proteine/zi) adecvat. Hiperalimentația cu 50% dextroză şi aminoacizi esențiali are un efect minim de reducere a mortalității şi morbidității pacienților cu NTA, excepție făcând cazurile cu arsuri întinse.

Hiperkaliemia este o complicație letală a IRA, necesitând abordare terapeutică urgentă. Efectele electromecanice ale hiperkaliemiei asupra cordului, sunt potențate de hipocalcemie, acidoză şi hiponatremie. Astfel,

Tabel 30-5 Complicațiile majore ale insuficienței renale acute

Metabolice
Hiperkaliemia
Hipocalcemia, hiperfosfatemia
Hipermagneziemia
Hipeuricemia
Cardiovasculare
Pericardita
Aritmiile
Neurologice
Asterixis
Iritabilitatea neuromusculară
Somnolență
Comă
Convulsii
Hematologice
Anemie
Coagulopatii
Diateze hemoragice
Gastrointestinale
Vărsături
Greață
Infecții
Pneumonie
Infecții ale tractului urinar
Infectarea rănilor
Septicemie

EKG, care cuantifică sumarea acestor efecte, reprezintă un ghid terapeutic mai bun decât o singură determinare a K^+. Efectele cardiace ale hiperkaliemiei se referă în primul rând la reducerea amplitudinii potențialului de acțiune, ca răspuns la un stimul depolarizant. Modificările secvențiale ale EKG sunt prezența de unde T ascuțite, prelungirea intervalului PR, lărgirea complexului QRS, linie sinusoidală; aceste modificări reprezintă indicație de tratament prompt. Cea mai frecventă anomalie biochimică, responsabilă de decesul pacienților cu NTA este hiperkaliemia.

Acidoza moderată este în general bine tolerată, necesitând tratament doar în condiții de hiperkaliemie sau când bicarbonatul plasmatic scade sub 15 mEq/L. Hiperkaliemia și acidoza care nu pot fi controlate medicamentos, sunt indicații de inițiere a dializei.

La majoritatea pacienților, hipocalcemia este asimptomatică și nu necesită tratament. În hiperfosfatemia semnificativă se pot utiliza geluri chelatoare de fosfat. Anemia apare de regulă în NTA și nu necesită tratament în absența simptomelor sau a precipitării insuficienței cardiace.

La pacienții corect tratați (cu instituirea precoce a dializei), multe dintre manifestările uremice înscrise în Tabelul 30-5 fie nu apar, fie sunt minime. Cu toate acestea, infecțiile rămân principala cauză de deces, chiar în condiții de dializă corectă. Ca urmare, este importantă respectarea măsurilor de asepsie pentru cateterele intravenoase, tratarea corectă a rănilor și evitarea cateterizării vezicii urinare.

Indicațiile inițierii dializei sunt hiperkaliemia și/sau acidoza severă dificil de controlat prin terapie medicamentoasă, hiperhidratarea și o rată de creștere a azotului ureic sanguin de peste 20 mg/dl/24 ore. În absența acestor indicații, majoritatea nefrologilor inițiază dializa când azotul ureic sanguin ajunge la 100 mg/dl, pentru a se evita apariția simptomelor uremice. Ca urmare, pacientul va fi dializat cu frecvența necesară menținerii azotului ureic sanguin < 100 mg/dl. În aceste condiții, majoritatea bolnavilor nu vor dezvolta simptomele uremice, dieta și aportul lichidian pot fi liberalizate, iar tratamentul general este mai simplu. Este de asemenea importantă revizuirea atentă a indicațiilor și dozelor medicamentelor administrate pacienților cu NTA. Monitorizarea concentrațiilor sanguine ale medicamentelor este un adjuvant important pentru terapia eficientă.

Evoluție și prognostic

Faza oligurică a NTA durează în mod tipic 1-2 săptămâni, fiind urmată de faza poliurică. Este important de reținut că 1/4-1/3 din decese se produc în faza poliurică. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece, datorită dializei, cel mai important determinant al evoluției nu este uremia per se, ci boala de bază care a cauzat NTA.

Așa cum s-a notat anterior, infecțiile continuă să reprezinte cea mai importantă cauză de deces a pacienților cu NTA. În condițiile moderne de spitalizare, evoluția bolnavilor cu NTA este variabilă, rata mortalității putând depăși 50%, în funcție de natura bolii de bază. După trecerea episodului acut, funcția renală revine la normal, persistând însă o reducere modestă a RFG, a capacității de acidifiere și concentrare maximă a urinii.

Profilaxia

Primul principiu al terapiei corecte este profilaxia. Aceasta necesită recunoașterea situațiilor clinice în care NTA poate apare (ex. pacienți supuși intervențiile chirurgicale cardiace sau aortice), precum și a bolnavilor cu susceptibilitate particulară de a dezvolta NTA. Măsuri utile de profilaxie sunt corectarea deficitelor hidrice anterior intervenției chirurgicale sau studiilor cu substanțe de radiocontrast. Medicamentele nefrotoxice vor fi utilizate numai în situații excepționale, cu atenta monitorizare a pacientului. În sfârșit, tratamentul cu allopurinol, anterior chimioterapiei pentru tumorile masive, diminuă excreția de acid uric.

Patogenia necrozei tubulare acute

În ciuda utilizării termenului de necroză tubulară acută, necroza tubilor poate fi absentă, iar aspectul histologic este frecvent necaracteristic. Majoritatea pacienților cu NTA, au ca eveniment inițial fie o reducere a fluxului plasmatic renal, fie expunerea la un agent nefrotoxic. Formele specifice de nefropatie toxică sunt discutate în continuare.

Deși reducerea inițială a fluxului sanguin renal este evenimentul inițial al NTA ischemice, acesta revine la normal în 24-48de ore. În ciuda perfuziei renale adecvate, disfuncția tubulară persistă, iar RFG rămâne redusă. Trecerea ultrafiltratului glomerular din lumenul tubular în interstițiul renal, prin celulele tubulare lezate, obstrucțiafluxului urinar

Tabel 30-6 Spectrul toxicității renale asociat cu antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Tip	Fiziopatalogie	Caracteristici	Condiții asociate
Insuficiență renală acută	↓ Flux sanguin renal	Azotemie prerenală, retenție de sodiu	Insuficiență cardiacă congestivă, ciroză, hipovolemie, insuficiență renală
Acidoză metabolică hipercloremică	↓ Producției de renină/aldosteron	↑K^+, ↑Cl^-, ↓CO_2	Boală renală interstițială
Nefrită interstițială acută	Infiltrat limfocitar interstițial renal	Insuficiență renală acută ± proteinurie masivă	Necunoscute

CO_2 = Dioxid de carbon

prin detritusuri sau cristale depozitate în lumenul tubilor, precum și reducerea coeficientului de ultrafiltrare glomerulară (Kf), joacă un rol fiziopatalogic în menținerea tabloului clinic al NTA.

O serie de tulburări biochimice sunt considerate ca responsabile de leziunile celulare din IRA. Acestea includ disfuncția mitocondrială, depleția de ATP, degradarea fosfolipidelor, creșterea calciului liber citosolic, reducerea activității ATP-azei (Na^+/K^+), alterări metabolice, modificări lizozomale și producția de radicali liberi de oxigen. Nu este clar care modificări sunt cauzante și care sunt consecințele leziunilor celulare avansate.

CAUZE SPECIFICE DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ

Nefrotoxine exogene

Agenți de contrast radiologici

IRA indusă de substanțele de radiocontrast este una dintre cele mai frecvente insuficiențe renale toxice. Agenții neionici nu par a fi mai puțin toxici decât cei ionici. Cel mai important factor de risc este insuficiența renală subiacentă deși deshidratarea și expunerea concomitentă la alte nefrotoxice joacă un rol important. Cel mai mare risc îl au diabeticii cu o creatinină serică mai mare de 5 mg/dl. În absența altor factori de risc, diabetul per se nu pare a fi un element de risc major.

Aminoglicozidele

Cea mai importantă manifestare a nefrotoxicității aminoglicozidelor (ex. tobramicina, gentamicina, amikacina) este IRA; determină 10-15% din totalitatea cazurilor de insuficiență renală acută din SUA. Până la 10% din persoanele tratate cu aminoglicozide dezvoltă un anumit grad de disfuncție renală, chiar în condițiile menținerii nivelelor sanguine de antibiotic în limitele terapeutice. IRA este de regulă ușoară și nonoligurică, manifestându-se prin creșterea nivelului seric al creatininei după câteva zile de terapie. Uneori apare IRA oligurică, severă, care necesită dializă. Prognosticul recuperării funcției renale după câteva zile este excelent.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Toxicitatea renală legată de utilizarea AINS este foarte frecventă. AINS sunt inhibitori potenți ai sintezei prostaglandinelor, proprietate care explică potențialul nefrotoxic la pacienții cu risc, la care vasodilatația renală este dependentă de prostaglandine. Acești agenți pot determina leziuni renale diverse (Tabel 30-6). Cel mai frecvent, induc azotemie prerenală, mai ales la pacienții hipovolemici sau cu reducere a volumului sanguin circulant efectiv. Sunt susceptibili bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, ciroză, boli renale cronice și cei hipovolemici. Acidoza metabolică hipercloremică, frecvent asociată cu hiperkaliemia, poate fi indusă de AINS, în special la persoanele cu boli renale interstițiale cronice, preexistente. Inhibarea prostaglandinelor renale conduce, în aceste cazuri, la hipoaldosteronism hiporeninemic.

Hiponatremia poate fi identificată ocazional, datorită reducerii capacității maxime de diluție a urinii, prin blocarea producției intrarenale de prostaglandine. În sfârșit, AINS au fost asociați cu apariția nefritei interstițiale acute, însoțită frecvent de insuficiență renală și proteinurie de domeniul nefrotic.

Întreruperea tratamentului cu AINS, conduce de regulă la vindecarea acestei afecțiuni.

Cisplatin

Leziunea renală indusă de cisplatin, utilizat în tratamentul multor carcinoame, este o complicație bine-cunoscută, dependentă de doză. Hipomagneziemia, prin pierderi renale de magneziu, poate fi severă, întâlnindu-se până la 50% din pacienți. Este necesară hidratarea corectă, anterior utilizării cisplatinului și evitarea altor nefrotoxice. De regulă, apare NTA, dar în situații mai severe, sau în caz de administrare repetată a medicamentului, apare nefropatia interstițială cronică.

Etilen glicolul

Ingestia de etilen glicol, de regulă sub formă de antigel, produce un sindrom caracteristic de acidoză metabolică cu gaură anionică și osmolală mare. IRA apare de regulă după 48-72 de ore. Inițial, pacientul este dezorientat, agitat, progresând către deprimare nervos centrală, cu stupor și

comă. Colapsul cardiovascular este evenimentul terminal.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IEC)

IRA asociată utilizării IEC are o cauză hemodinamică, determinată de pierderea autoreglării fluxului sanguin renal şi a RFG; în mod tipic, apare după utilizarea IEC la pacienţii cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu un grad moderat de retenţie azotată. S-a mai descris şi apariţia nefritei interstiţiale acute alergice, similare celei induse de meticilină.

Nefrotoxine endogene

Rabdomioliza

De la prima descriere a asocierii dintre rabdomioliză şi IRA, în cazul leziunilor de zdrobire din cel de-al doilea război mondial, spectrul cauzelor de rabdomioliză, mioglobinurie şi insuficienţă renală s-a lărgit mult. Cele mai frecvente cauze (în ordine) sunt abuzul de alcool, compresia musculară, convulsiile, dezordinile metabolice, medicamentele şi infecţiile. Durerea musculară, colorarea maron închis a urinii după adausul de ortotoluidină, absenţa hematuriei, constituie indici importanţi de diagnostic, dar confirmarea se face prin creşterea nivelelor de creatin fosfokinază şi mioglobină. Aproximativ 1/3 din pacienţii cu rabdomioliză dezvoltă IRA, frecvent asociată cu hiperkaliemie, hiperuricemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie precoce, şi o reducere a raportului azot ureic sanguin/creatinină, datorită excesului creatininei eliberate din muşchi. Hipercalcemia tardivă este o altă trăsătură a afecţiunii.

Insuficienţă renală acută hiperuricemică

Insuficienţa renală acută poate apare la bolnavi cu neoplazii cu "turn-over înalt" (leucemie acută limfoblastică şi limfoame slab diferenţiate) care fie spontan, fie mai frecvent după terapie citotoxică, eliberează cantităţi masive de precursori purinici ai acidului uric, cu precipitarea intratubulară renală a acestuia. În timpul lizei celulare masive, se eliberează de asemenea cantităţi mari de fosfat şi potasiu, conducând la hiperfosfotemie şi hiperkaliemie. Nivelul maxim al acidului uric este frecvent peste 20 mg/dl, iar raportul acid uric urinar/creatinină urinară mai mare de 1:1, sugerează diagnosticul de nefropatie urică acută. Prevenirea IRA se realizează prin menţinerea unei diureze ≥3L/24h. şi administrarea de allopurinol, anterior instituirii terapiei citotoxice.

Sindromul hepato-renal

Sindromul hepato-renal se defineşte ca insuficienţa renală apărută la pacienţii cu funcţie hepatică sever compromisă, în absenţa oricăror evidenţe clinice, paraclinice şi anatomice care ar sugera altă cauză de insuficienţă renală. Este asemănător insuficienţei prerenale, fără a răspunde la reechilibrarea volemică. În SUA şi Europa, majoritatea cazurilor de sindrom hepatorenal apar la bolnavi cu ciroză alcoolică avansată. Se poate instala insidios, într-o perioadă de săptămâni sau luni, sau debutează brusc, determinând azotemie severă în câteva zile. Cei mai frecvenţi factori precipitanţi sunt deteriorarea funcţiei hepatice, infecţiile, utilizarea antibioticelor nefrotoxice sau AINS, excesul de diuretice, diareea, sângerările gastrointestinale. Se poate instala şi în absenţa unei cauze precipitante, aparente. Caracteristica sindromului hepatorenal este oliguria, cu osmolalitatea urinară de două-trei ori mai mare decât a plasmei, cu sodiu urinar practic absent, similar azotemiei prerenale.

Măsura terapeutică iniţială constă în evidenţierea şi corectarea eventualelor cauze reversibile de azotemie. Este necesară excluderea azotemiei prerenale, reversibile. Diferenţierea sindromului hepato-renal şi a azotemiei prerenale, ambele având indici urinari similari, necesită o manevră funcţională, şi anume administrarea de lichide, pentru excluderea unei eventuale hipovolemii. Odată stabilit diagnosticul de sindrom hepato-renal, se aplică numai măsuri conservative, neexistând tratament specific.

IRA asociată graviditătii

IRA apare foarte rar la femeile gravide din ţările industrializate (< 1/10000). În primul trimestru de sarcină, majoritatea cazurilor de IRA sunt determinate de avorturile septice. În ultimul trimestru, IRA este o complicaţie a pre-eclampsiei sau a hemoragiei interne prin abruptio placentae. NTA este o complicaţie rară a pre-eclampsiei, apărând în 1-2% din cazuri; apare într-un procent mai mare, aproximativ 5%, la cazurile cu hemoliză, citoliză hepatică şi trombocitopemie (sindrom HELLP). Abruptio placentae poate induce de asemenea NTA, fiind însă cea mai frecventă cauză de necroză corticală renală.

IRA post partum, cunoscută şi sub numele de sindrom hemolitic uremic post-partum, este caracterizată prin hipertensiune, anemie hemolitică microangiopatică (75%), putând apare oricând după naştere, de la 1-2 zile, la câteva luni, cel mai frecvent însă instalându-se după 2-5 săptămâni post partum. Leziunile glomerulare sunt asemănătoare celor din sindromul hemolitic uremic al adultului, cu depozite de fibrină, îngroşarea pereţilor capilari, tumefierea celulelor subendoteliale ("swelling) şi depozite granulare mari,

subendoteliale. Prognosticul este prost, numai o minoritate dintre bolnave recuperându-şi funcţia renală.

BIBLIOGRAFIE

Chapman AB, Schrier RW: Acute renal failure in pregnancy. *In* The Principles &Practice of Nephrology. 2nd ed. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds.). St. Louis, Mosby-Year Book, 1995, pp 445-453.

Lazarus JM, Brenner BM: Acute Renal Failure. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1993.

Paller MS, Ferris TF: The kidney and hypertension in pregnancy. *In* The Kidney. 5th ed. Brenner BM (ed.). Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1731-1763.

Shah SV: Acute renal failure. *In* The Principles & Practice of Nephrology. 2nd ed. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds.). St. Louis, Mosby-Year Book, 1995, pp 544-594.

31

Insuficiența renală cronică

Insuficiența renală cronică este definită ca o pierdere progresivă şi ireversibilă a funcției renale. Cele mai frecvente cauze de insuficiență renală cronică (IRC) sunt înscrise în Tabelul 31-1. Pierderea <75% din rata filtrării glomerulare (RFG) nu determină de regulă simptome evidente, întrucât glomerulii restanți se vor adapta prin hiperfiltrare, iar tubii normali vor fi capabili să mențină echilibrul acido-bazic şi hidro-electrolitic. De exemplu, dublarea creatininei serice, de la 0,7 mg/dl la 1,4 mg/dl, semnifică o reducere la aproape 50% a RFG, ceeea ce demonstrează importanța recunoaşterii precoce şi intervenției în stadiile inițiale ale disfuncției renale. Depistarea valorilor crescute ale creatininei serice, implică necesitatea diagnosticului diferențial între insuficiența renală acută şi cea cronică, aşa cum s-a discutat în capitolul 30. Este de asemenea necesară stabilirea etiologiei specifice a insuficienței renale cronice. Biopsia este cel mai specific mod de stabilire a diagnosticului definitiv. Acest lucru permite tratamentul specific, etiologic, aprecierea prognosticului şi evaluarea indicației de transplant renal. În condițiile în care biopsia nu se poate efectua datorită dimensiunilor renale reduse, diagnosticul se va fixa pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale, evaluării serologice, examinării ecografice şi a sedimentului urinar. Deşi în majoritatea bolilor renale cronice rinichii îşi reduc în mod progresiv dimensiunile, există o serie de boli sistemice în care rinichii au dimensiuni normale, în ciuda insuficienței renale avansate. Aceste afecțiuni sunt diabetul zaharat, mielomul multiplu, rinichii polichistici şi amiloidoza.

ADAPTAREA LA PIERDEREA NEFRONILOR

Pentru menținerea echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic, nefronii restanți ai rinichiului bolnav,îşi cresc rata filtrării şi excreției. În absența acestor modificări, pacienții cu insuficiență renală cronică sunt vulnerabili la formarea edemelor, hiperhidratare severă, hiperkaliemie şi hiponatremie. În bolile renale progresive, balanța sodiului este menținută prin creşterea excreției fracționale a sodiului per nefron. Excreția acizilor este de regulă menținută până în stadiile avansate ale insuficienței renale cronice, când RFG scade sub 15 ml/min. Inițial, creşterea sintezei tubulare de amoniu, va tampona corespunzător hidrogen ionii din nefronul distal. Ulterior, în stadiile tardive, reducerea semnificativă a regenerării distale a bicarbonatului va conduce la acidoză metabolică hipercloremică. Distrugerea în continuare a nefronilor restanți determină retenție a ionilor organici, cum ar fi sulfații, cu creşterea găurii anionice şi reducerea depozitelor osoase de bicarbonat.

Odată atins stadiul de insuficiență renală, boala renală va progresa independent de leziunea inițială. Mecanismul (mecanismele) responsabil al progresiei ar fi procesul de adaptare deficitară a nefronilor restanți. În Figura 31-1, sunt reprezentate diferite căi de progresie a insuficienței renale, până în stadiul terminal, uremic. Hipertrofia glomerulară şi hipertensiunea din capilarele glomerulare, conduc la glomeruloscleroză, considerată un important factor de progresie al bolii renale. Ca urmare, reducerea presiunii intraglomerulare cu IEC (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei), încetineşte progesia insuficienței renale, conform rezultatelor studiilor efectuate la om şi la animale.

Hipertrofia glomerulară compensatorie este invariabil asociată cu hipertrofia tubulară a nefronilor restanți. Deşi acest mecanism adaptativ este benefic în menținerea balanței hidro-electrolitice şi acido-bazice, pe termen lung, determină perpetuarea leziunilor tubulo interstițiale. Hipertrofia tubulară este de regulă asociată cu creşterea consumului energetic, ceea ce conduce la generarea de radicali de oxigen. Pe modelele animale de boală renală, aceştia sunt considerați cauza leziunilor tubulo-interstițiale. De asemenea, hiperlipidemia a fost implicată în progresia insuficienței renale prin inducerea proliferării şi sclerozei mezangiale.

Tratamentul conservativ al insuficienței renale cronice

Dieta

În trecut, s-a considerat ca restricția proteică reduce simptomele uremice. Dovezi recente sugerează rolul aportului crescut de proteine în inducerea hiperfiltrării glomerulare şi al hiperlipidemiei în proliferarea şi scleroza mezangială. Aceste date susțin importanța restricțiilor dietetice, în vederea încetinirii progresiei bolii renale.

Tabelul 31-1 **Distribuția procentuală a incidenței IRC după boala de bază, 1990-1992**

Etiologia primară	Incidența (%)
Diabet	36.0
Hipertensiune	30.0
Glomerulonefrite	12.0
Rinichi chistici	3.0
Nefrite interstițiale	3.0
Obstrucții	2.0
Colagenoze	2.0
SIDA	0.5

SIDA = Sindromul de imunodeficiență dobândită

Restricția proteică este totodată asociată cu reducerea aportului de fosfați, care reprezintă stimulul major al hiperparatiroidismului adaptativ. Studiile pe animale au furnizat dovezi clare despre rolul benefic al reducerii aportului proteic; studiile efectuate la oameni au dovezi mai puțin certe. Studiul Național al Modificărilor Dietetice în Bolile Renale (The National Study of Dietary Modification in Renal Disease) consideră necesară o restricție proteică de 0,75 mg/kg/zi, la bolnavi cu RFG de 25-50 ml/min. În prezent, se consideră prudent ca pacientul cu insuficiență renală să aibă o restricție corespunzătoare a aportului de sodiu, potasiu, fosfor și proteine. Reducerea sodiului se va face în special în caz de hipertensiune și edeme. Prevalența mare a aterosclerozei în insuficiența renală cronică, justifică restricția colesterolului și grăsimilor alimentare.

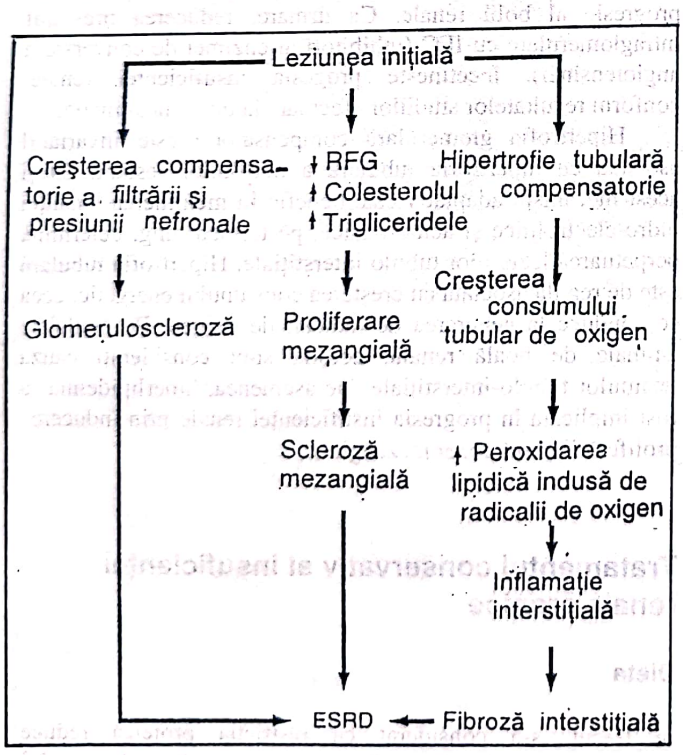


Figura 31-1

Factorii responsabili de progresia bolii renale ; IRC= Insufi-ciența renală cronică; RFG = rata de filtrare glomerulară

Hipertensiunea arterială

Numeroase studii controlate au afirmat importanța tratamentului agresiv al hipertensiunii, în vederea încetinirii progresiei insuficienței renale. Beneficii semnificative s-au obținut în nefropatia diabetică, dar și în alte boli renale cronice. În plus, un studiu recent demonstrează efectul nefroprotectiv al captoprilului la bolnavi cu diabet zaharat tip I și nefropatie secundară; acest efect nu este dependent numai de reducerea valorilor presiunii arteriale. Blocantele canalelor de calciu pot fi benefice prin antagonizarea efectelor nefavorabile ale angiotensinei II, care favorizează progresia insuficienței renale. Ca urmare, este indicată asocierea IEC cu blocantele canalelor de calciu la pacienți care necesită mai mult decât un medicament pentru controlul hipertensiunii arteriale.

Tratamentul cauzelor reversibile de deteriorare acută a funcției renale

Ritmul de reducere a RFG este logaritmic. Raportând 1/creatinina serică la intervalul de timp, se poate estima momentul în care pacientul va atinge stadiul uremic al insuficienței renale, așa cum se arată în Figura 31-2. În condiții de agravare bruscă a insuficienței renale, este necesar diagnosticul diferențial al cauzelor de deteriorare (Tabel 31-2).

Evitarea efectelor toxice medicamentoase

Medicamentele excretate pe cale renală trebuiesc evitate sau ajustate ca doză în insuficința renală (Tabel 31-3),

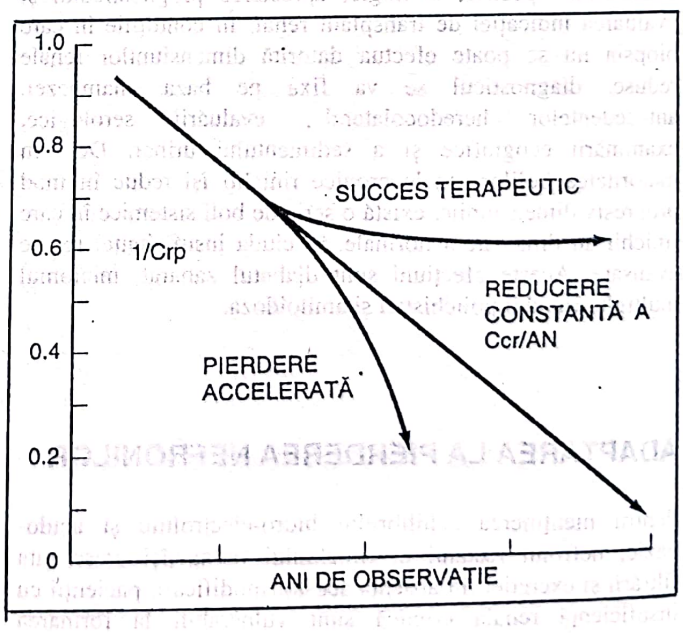


Figura 31-2

Utilizarea inversului concentrației plasmatice a creatininei, 1/Crp, în urmărirea progresiei bolii glomerulare (dupa Sullivan LP, Grantham JJ: Fiziologia rinichiului a 2-a ediție Philadelphia, Lea &Febiger, 1982)

Tabelul 31-2 Cauze reversibile de deteriorare acută a funcției renale

Reducerea perfuziei renale
Poliurie, pierderi gastrointestinale
Insuficența cardiacă
Sechestrare în al treilea spațiu
Obstrucții ale tractului urinar
Infecții
Urinare
Septicemii
Nefrotoxine
Endogene: mioglobina, hemoglobina, acid uric, calciu, fosfor
Exogene: substanțe de contrast iodate, medicamente
Hipertensiune arterială necontrolată

pentru a nu determina manifestări toxice. În plus bolnavii cu insuficiență renală sunt mult mai susceptibili la efectele nefrotoxice ale noilor medicamente uzuale cum ar fi antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS).

Tabelul 31-3 Dozele medicamentelor în insuficiența renală cronică

Reducerea majoră a dozelor	Reducerea minoră a dozelor sau utilizarea de doze normale	Evitarea utilizării
Antibiotice		
Aminoglicozide	Eritromicina	AINS
Penicilina	Nafcilina	Nitrofurantoin
Cefalosporine	Clindamicina	Acid nalidixic
Sulfonamide	Cloramfenicol	Tetraciclina
Vancomicina	Isoniazida/Rifampi -cina	
Chinolone	Amfotericina B	
Fluconazol	Aztreonam/ Tazobactam	
Acyclovir/gancyclovir	Doxiciclina	
Foscarnet		
Imipenem		
Alte medicamente		
Digoxin	Antihipertensive	Aspirina
Procainamida	Benzodiazepine	Sulfonilureea
Antagoniști H_2	Chinidina	Carbonat de litiu
Meperidina	Lidocaina	Acetazolamida
Codeina	Spironolactona	
Propoxyfen	Triamteren	

AINS = antiinflamatoare nesteroidiene

MANIFESTĂRI CLINICE ALE INSUFICIENȚEI RENALE

Sindromul uremic

Pacienții cu insuficiență renală devin de regulă simptomatici când RFG este < 10ml/min. Diabeticii cu insuficiență renală sunt de regulă simptomatici la valori mai mari ale RFG. Uremia este un sindrom care afectează toate organele. Este consecința efectelor combinate ale unor molecule reținționate, precum și a deficitului de hormoni și factori importanți, mai degrabă decât efectul unei singure toxine uremice (Figura 31-3). Ureea, cel mai utilizat indicator de insuficiență renală și eficiență a dializei, poate determina oboseală, greață, vărsături și cefalee. Produșii săi de catabolizare (cianat) induc carbamilarea lipoproteinelor și peptidelor, cu posibile reacții adverse care conduc la disfuncții organice multiple.
Guanidinele, produși finali ai metabolismului proteinelor exogene și endogene, sunt crescute în insuficiența renală. Ele pot inhiba activitatea 1-alfa hidroxilazei renale, cu deficit de producție al calcitriolului și hiperparatiroidism secundar.

Nivelele crescute ale hormonului paratiroidian, au fost implicate în diversele manifestări ale uremiei, în special cardiomiopatia și calcificările metastatice. Acumularea de beta-2 microglobulină la pacienți cu insuficiență renală este asociată cu neuropatie, sindrom de tunel carpian și infiltrare cu amiloid a articulațiilor.

Manifestările specifice ale uremiei (Figura 31-4)

EFECTE CARDIOVASCULARE. Mortalitatea prin boli cardiovasculare la pacienții cu insuficiență renală este de trei ori și jumătate mai mare decât a populației de aceeași vârstă, fără afectare renală. Hipertensiunea este frecventă în insuficiența renală și este de regulă agravată de hiperhidratare. Peste 60% dintre bolnavii care încep dializa au modificări ecocardiografice de hipertrofie sau dilatație ventriculară stânga, cu disfuncție sistolică sau diastolică. Aterogeneza accelerată este responsabilă de prevalența mare a bolii coronariene și de rata crescută a recurenței stenozei coronariene postangioplastie, la această grupă de populație. Pericardita poate apare la pacientul uremic înaintea inițierii dializei sau în cursul acesteia. Introducerea bolnavului în programul de dializă sau intensificarea dializelor rezolvă de regulă pericardita. În condițiile în care dializa este adecvată, și pericardita nu răspunde la intensificarea acesteia, este necesar uneori, drenajul chirurgical.

AFECTARE GASTROINTESTINALĂ. Tulburările gastrointestinale sunt printre cele mai precoce și frecvente semne ale sindromului uremic. Pacienții cu insuficiență renală descriu de regulă gust metalic și pierderea apetitului. Tardiv, greața și vărsăturile devin greu de controlat, îmbunătățindu-se după inițierea dializei.

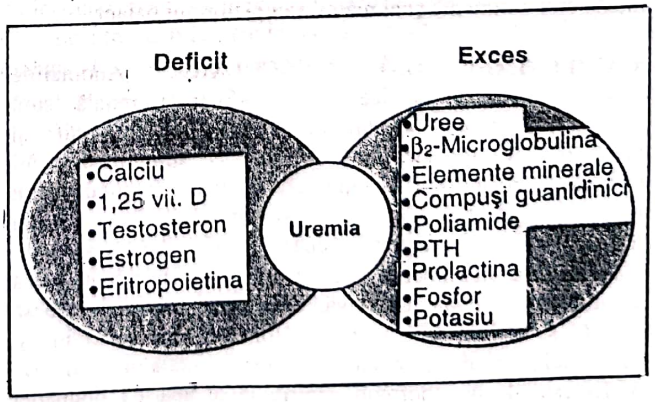


Figura 31-3

Factorii etiologici ai uremiei, PTH = hormon paratiroidian

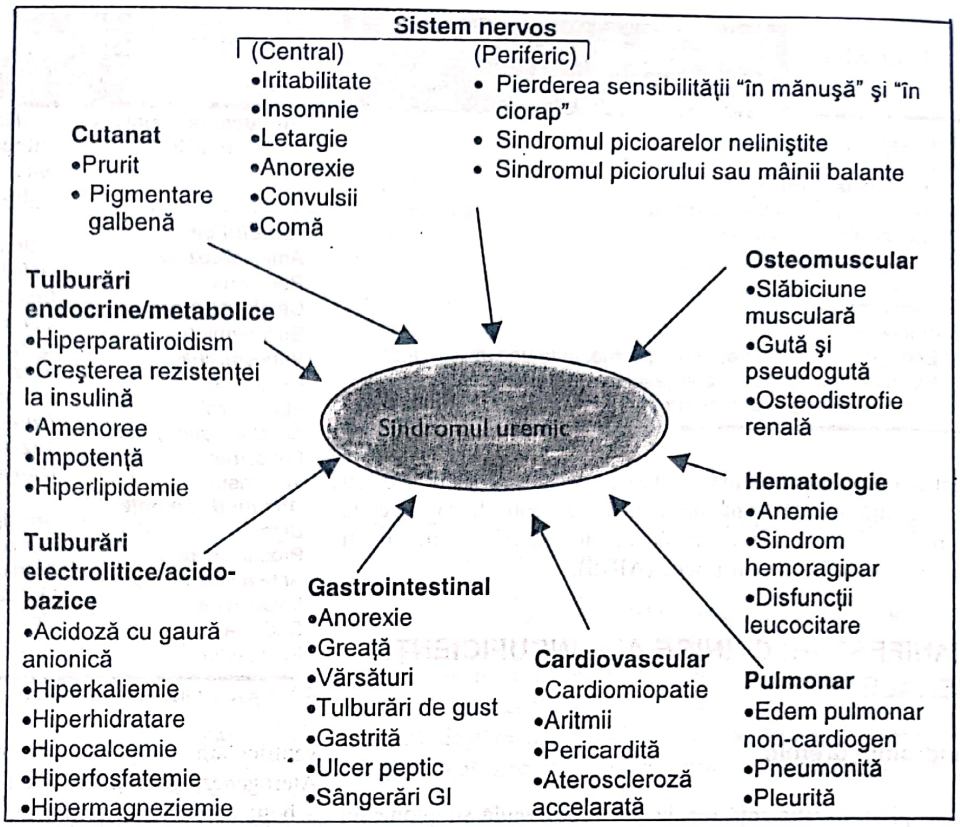


Figura 31-4

Reprezentarea schematică a manifestărilor majore ale sindromului uremic. GI = gastrointestinal

O serie de procese patologice pot determina sângerări gastrointestinale. Dintre acestea, cele mai comune sunt gastrita, ulcerul peptic si malformațiile arteriovenoase.

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE. Tulburările sistemului nervos central sunt frecvente şi precoce, constând în modificări discrete ale funcțiilor cognitive, anomalii ale memoriei şi somnului. Manifestările tardive ale uremiei, care de regulă pot fi evitate prin inițierea precoce a dializei, sunt letargia, iritabilitatea, encefalopatia francă, asterixis-ul si convulsiile. Tulburările neurologice periferice constau în neuropatie senzitivă simetrică cu distribuție în mănuşă şi ciorap. Leziunile neuronului motor periferic, care pot fi reversibile odată cu inițierea dializei, determină sindromul picioarelor neliniştite şi al mâinii sau piciorului balant.

MANIFESTĂRI OSTEOMUSCULARE. Anomaliile homeostaziei fosfo-calcice şi osteodistrofia renală sunt frecvent întâlnite în uremie. Hiperparatiroidismul şi tulburările metabolismului vitaminei D sunt manifestări comune. Hipocalcemia şi hiperparatiroidismul secundar sunt rezultatul retenției fosfatului şi deficitului de 1-alfa hidroxilază, ceea ce determină apariția deficitului formei celei mai active a vitaminei D. În timp, hipertrofia adaptativă a paratiroidelor devine excesivă, conducând la boală osoasă severă şi calcificări tisulare. Homeostazia calciului şi fosforului în insuficiența renală este reprezentată în Figura 31-5. Excesul de parathormon contribuie la apariția miopatiei proximale, având totodată şi efect neurotoxic. Controlul hiperparatiroidismului, se realizează cu chelatorii de fosfați,

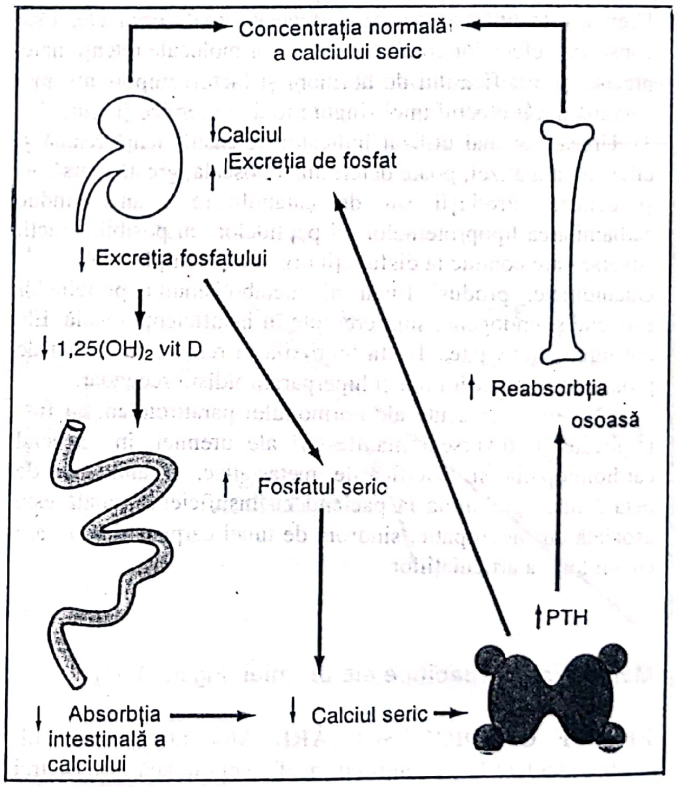


Figura 31-5

Homeostazia fosfo-calcică în insuficiența renală. Reducerea excreției de fosfat inițiază ciclul care are tendința de normalizare a concentrației serice a calciului
PTH=parathormon

suplimentare de calciu şi 1,25 vitamina D, precum şi prin iniţierea dializei. Această abordare terapeutică a redus semnificativ osteodistrofia renală la pacienţii dializaţi.

EFECTE HEMATOLOGICE. Pe măsură ce masa renală scade, apare un deficit progresiv de eritropoietină, hormon renal care reglează producţia medulară de eritrocite. Acest fenomen reprezintă cea mai frecventă cauză a anemiei din insuficienţă renală cronică. Administrarea de rutină a eritropoietinei la pacienţii uremici, corectează anemia, îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi reduce necesarul de transfuzii sanguine. S-au evidenţiat deficite ale agregabilităţii plachetare, corectate parţial prin dializă.

ANOMALII ENDOCRINE. Simptomele hipotiroi-dismului şi ale sindromului uremic se pot suprapune, fără ca hipotiroidismul să fie componentă a sindromului uremic. Anomaliile testelor funcţionale tiroidiene, fac dificil diagnosticul disfuncţiei acestei glande la pacientul uremic. În timp ce captarea T_3 poate fi crescută, valorile T_3 şi T_4 sunt normale sau scăzute, iar TSH (thyroid-stimulating hormone) este de regulă normal sau scăzut, ocazional crescut. Testul de stimulare cu TRH (thyrotropin-releasing hormone) poate fi necesar pentru diagnosticarea anomaliilor tiroidiene. Dezechilibrele ansei hipofizo-gonadale pot induce impotenţă, amenoree, sterilitate şi sângerări interne. Hiperprolactinemia pare a fi responsabilă de unele dintre anomaliile axei hipofizo-gonadale. Nivelele plasmatice ale testosteronului, estrogenilor şi progesteronului scad, iar hormonii luteinizant şi FSH (follicle-stimulating hormone) sunt normali sau crescuţi.

DEZECHILIBRE METABOLICE ÎN UREMIE. Pe măsură ce funcţia renală se reduce, nevoile de insulină ale pacienţilor diabetici scad. Acest lucru este determinat în parte de creşterea timpului de înjumătăţire a insulinei exogene. În acelaşi timp apare o creştere a rezistenţei faţă de insulină. Creşterea producţiei de glucagon şi reducerea metabolismului renal sunt responsabile de hipermetabolismul uremic. Anomaliile lipidice sunt frecvent întâlnite în stadiile precoce ale insuficienţei renale. De regulă apare hiperlipoproteinemie tip IV, cu creşterea marcată a trigliceridelor plasmatice şi mai puţin semnificativă a colesterolului total. Dezechilibrele metabolismului lipidic sunt factori de risc majori în apariţia şi agravarea aterosclerozei, precum şi în inducerea proliferării mezangiale şi progresiei insuficienţei renale.

MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE. Tenta specifică uremică este rezultatul reţinerii urocromilor şi altor substanţe pigmentare. Pruritul este o manifestare comună a pacienţilor cu insuficienţă renală, etiologia sa exactă fiind nesigură. De regulă răspunde la dializă, la controlul hiperparatiroidismului, la echilibrarea balanţei fosfo-calcice, şi ocazional la raze ultraviolete. Calcifilaxia apare rareori la pacienţi corect trataţi. Constă în producerea de calcificări cutanate, extrem de dureroase, la bolnavi cu hiperparatiroidism sever, la care produsul calciu x fosfor depăşeşte 70.

Tratamentul stadiului terminal al insuficienţei renale

Modalitatea de substituţie a funcţiei renale trebuie discutată cu pacientul încă din stadiile precoce ale insuficienţei renale, înainte de apariţia simptomelor uremice. Criteriile actuale de iniţiere a dializei sunt RFG ≥ 15 ml/min la diabetici şi < 10 ml/min la nediabetici. Clearance-ul creatininei supraestimează RFG în stadiile avansate ale insuficienţei renale, datorită secreţiei tubulare a creatininei. O estimare mai precisă a RFG se face din media clearance-urilor creatininei şi ureei. Dializa va începe mai precoce la bolnavii cu hiperhidratare rezistentă la diuretice, acidoză, hiperkaliemie persistentă, simptome gastrointestinale severe sau encefalopatie. Alegerea terapiei de substituţie depinde de starea fizică a pacientului şi de caracteristicile socio-demografice. Majoritatea bolnavilor vor beneficia de hemodializă sau de dializă peritoneală. În general, se încurajează efectuarea transplantului renal, care conferă o calitate mai bună a vieţii şi şanse mai mari de reabilitare.

Hemodializa

Peste 100000 de pacienţi cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal beneficiază de hemodializă cronică. Reprezintă forma majoră de tratament în SUA. Aşa cum este ilustrat în Figura 31-6, sângele provenit printr-o cale de acces vascular temporară sau permanentă, cu un debit ≥300 ml/min, este pompat printr-un număr mare de capilare, confecţionate din membrane semisintetice. În direcţie opusă, circulă soluţia de dializă care conţine clorură de sodiu, acetat sau bicarbonat şi concentraţii diferite de potasiu. Substanţele cu greutate moleculară mică, ca ureea, vor difuza, conform gradientului de concentraţie, prin membrane, dinspre sânge către soluţia de dializă. Bicarbonatul, de regulă cu o concentraţie de 35 mEq/L va difuza către plasmă. Îndepărtarea excesului de apă şi clorură de sodiu se realizează prin ultrafiltrare, care este dependentă de presiunea hidrostatică de la nivelul membranei. În medie este nevoie de trei dialize săptămânal, cu durată de 3,5 ore, pentru realizarea unui clearance al creatininei de > 140 L/săptămână. Acest clearance scăzut va asigura o stare bună a pacientului, numai în corelaţie cu modificările dietetice severe. Funcţia renală reziduală se pierde mai rapid în hemodializă, decât în dializa peritoneală. Pacienţii hemodializaţi au risc mai mare de hiperhidratare, edem pulmonar, hiperkaliemie, hiperfosfatemie şi boală osoasă metabolică, în condiţiile lipsei de complianţă privind restricţiile dietetice şi de aport lichidian. Membranele celulozice de dializă, sunt activatoare ale complementului, având un rol în creşterea susceptibilităţii la infecţii.

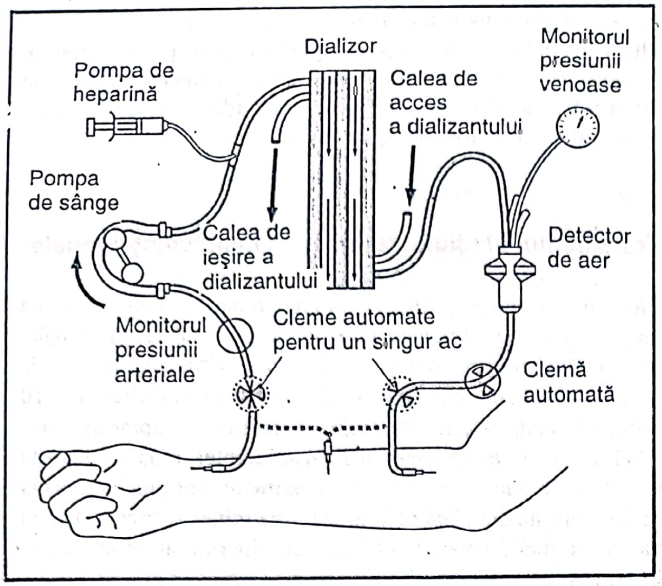


Figura 31-6

Componentele esențiale ale sistemului de dializă, care împreună cu dializorul, formează rinichiul artificial. În caz de ultrafiltrare izolată, nu se utilizează dializant (metoda by pass). Este reprezentată și modalitatea de hemodializă cu un singur ac pentru ieșirea și pătrunderea sângelui (după Keshaviah PR, Shaldon S: In Drukker W, Persons FM, Maher J.F. (eds): Substituția funcției renale prin dializă. A treia ed. Boston, Martinus Nighoff Publishers, 1988. Retipărit cu permisiunea Kluwer Academic Publischers).

Dializa peritoneală

În acest caz, peritoneul se comportă ca o membrană semipermeabilă, asemănătoare filtrului de hemodializă. Tehnica are o serie de avantaje: nu necesită restricții dietetice la fel de severe ca în hemodializă iar ritmul de reabilitare este mai bun. Pacientul își poate continua activitatea, întrucât există suficientă flexibilitate a programului atât în dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) cât și în cea continuă ciclică (DPCC). În DPCA, volume de dializant de 1,5-2 L sunt lăsate în cavitatea peritoneală pentru intervale de timp variabile, fiind schimbate de 4-6 ori pe zi. În DPCC, pacientul este conectat la un cycler care permite influxul unor volume mici de dializant, cu perioade scurte de schimb în timpul nopții, ziua bolnavul fiind liber. Acest regim poate suferi unele modificări, pentru obținerea unui clearance adecvat. În dializa peritoneală, moleculele mari sunt îndepărtate mai eficient decât cele mici, iar ultrafiltrarea se realizează utilizând concentrații mari de glucoză în dializant. În ciuda clearence-ului creatininei mai redus la pacienții dializați peritoneal, funcția renală reziduală este prezervată mai mult timp, supraviețuirea fiind asemănătoare celei din hemodializă. Cele două dezavantaje majore ale dializei peritoneale sunt infecțiile cateterelor percutane plasate în cavitatea peritoneală și dificultatea obținerii de clearance-uri adecvate la pacienții cu masă corporală mare. Peritonitele pot fi tratate prin administrarea intraperitoneală de antibiotice. Peritonitele fungice și infectarea cateterului sunt indicații de scoatere a cateterului.

TRANSPLANTUL RENAL

Transplantul renal este o modalitatea de substituție a funcției renale, hemodializa sau dializa peritoneală fiind frecvent necesare înainte, în timpul sau după efectuarea transplantului. Reprezintă cea mai satisfăcătoare modalitate de tratament a insuficienței renale cronice terminale. Introducerea în terapie a ciclosporinei, în 1983, a crescut rata de supraviețuire a grefei la 1 an, la 85-90%, comparativ cu 65% în cazul utilizării azatioprinei și steroizilor.

Transplantul de rinichi de la cadavru, comparativ cu rinichiul de la donator viu

Avantajele și dezavantajele transplantului de la donator cadavru, față de donatorul viu sunt înscrise în Tabelul 31-4. 10-20% din transplantele renale provin de la donatori vii. Întrucât oferta de rinichi de cadavru este insuficientă, crește presiunea pentru apelarea la donatori vii. Chiar prin utilizarea ciclosporinei, există o discrepanță între supraviețuirea grefei de la cadavru și de la persoana în viață. S-au realizat în prezent transplante de la persoane neînrudite, dar apropiate sentimental de pacient, cum ar fi soțul sau soția. Supraviețuirea grefei de la donatorul neînrudit este mai bună decât în cazul rinichiului de la cadavru, în ciuda compatibilității reduse pe linia HLA (human leukocyte antigen). Este obligatorie compatibilitatea între grupele de sânge ABO.

Tabelul 31-4 Comparație între sursele donatoare ale rinichiului transplantat

Avantaje	Dezavantaje
Donator viu	
Compatibilitate tisulară mai bună, cu risc mai mic de rejet	Riscuri potențiale, mici totuși, ale intervenției chirurgicale la donator
Doze mai mici de imunosupresoare	Necesită un membru din familie, doritor să doneze și corespunzător din punct de vedere medical
Timp mai redus de așteptare în vederea transplantului	
Previne instalarea sechelelor dializei cronice	
Intervenție chirurgicală individualizată	
Funcționare precoce a grefei mai bună, cu reducerea duratei de spitalizare	
Succes mai mare pe termen scurt și lung	
Donator cadavru	
Accesibil oricărui primitor	Compatibilitatea tisulară nu este la fel de bună
Utilizarea și a altor organe pentru transplantul combinat (ex. transplant rinichi și pancreas)	Timp de așteptare variabil
Existența de tehnici chirurgicale pentru reconstrucție vasculară complexă	Intervenția chirurgicală trebuie efectuată de urgență
	Funcționalitatea precoce a grefei poate fi compromisă
	Succesul pe termen scurt și lung nu este la fel de mare, ca la donatorul viu.

Un avantaj major al transplantului de la donator viu este matching-ul histocompatibilităţii. Aşa cum se arată în Figura 31-7, primitorul poate avea un haplotip identic cu ambii părinţi şi unul identic cu cei patru fraţi ai săi sau poate prezenta două haplotipuri identice cu unul din cei patru fraţi; ultima posibilitate este nepotrivirea antigenică de histocompatibilitate cu restul fraţilor. Identitatea HLA determină o supravieţuire mai mare a grefei şi şanse mai mici de rejet decât în cazul transplantului de la cadavru sau în cazul matching-ului unui haplotip.

Terapia imunosupresoare

Prevenirea şi tratarea rejetului, constituie cheia succesului transplantului renal. În ultimele trei decade, protocoalele terapiei imunosupresive au cunoscut o evoluţie remarcabilă. Scopul acestor scheme terapeutice constă în întreruperea ciclului limfocitelor. Azatioprina şi steroizii, cu sau fără preparate antilimfocitare, au constituit baza imunosupresiei clinice în anii 1960-1970. De la introducerea ciclosporinei la începutul anilor 1980, numărul medicamentelor capabile să supreseze sistemul imun, a crescut constant. Aceşti agenţi, datorită modului lor specific de acţiune, au reuşit să prevină majoritatea rejetelor ireversibile, fără a produce efecte toxice severe. Mecanismul de acţiune al celor mai comune imunosupresoare este reprezentat în Figura 31-8.

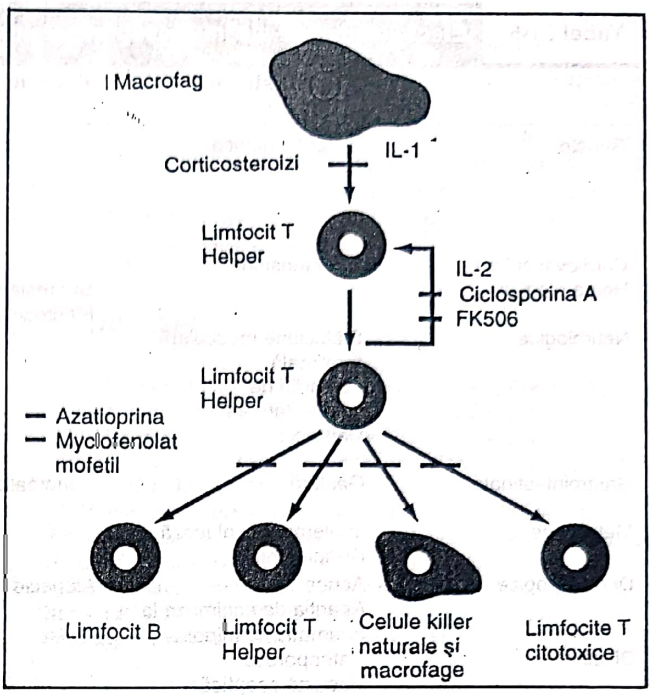


Figura 31-8

Locul de acţiune al agenţilor imunosupresivi; IL= interleukina

Ciclosporina

Introducerea ciclosporinei în protocoalele terapiei imunosupresive la începutul anilor 1980, a influenţat favorabil supravieţuirea grefei, cu o creştere cu 20% a supravieţuirii rinichiului de la cadavru, în primul an de la transplant. Ciclosporina este extrasă din fungul *Tolypocladium inflatum*. Preparatul original era extrem de hidrofob, cu absorbţia variabilă şi nivele plasmatice foarte fluctuante. Recent a fost introdus un nou preparat microemulsionat, a cărui absorbţie este mai puţin dependentă de prezenţa bilei, rezultând nivele plasmatice constante.

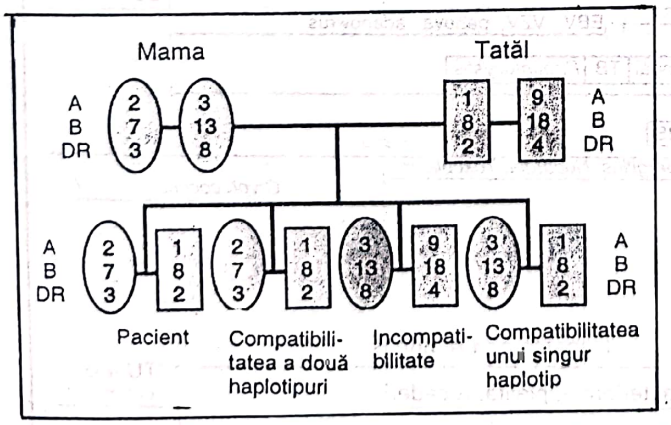


Figura 31-7

Reprezentarea schematică a transmiterii genetice a antigenului leucocitar uman (HLA) într-o familie cu 4 fraţi

Sistemul citocromoxidazei hepatice P-450 este esenţial pentru metabolismul ciclosporinei. Medicamentele care stimulează sau inhibă acest sistem enzimatic vor influenţa semnificativ nivelul plasmatic al ciclosporinei, cu apariţia de concentraţii inadecvate care favorizează rejetul grefei sau dimpotrivă a unor concentraţii crescute, toxice. Medicamentele care cresc concentraţia plasmatică a ciclosporinei sunt ketoconazolul, verapamilul, diltiazemul, ciprofloxacina şi eritromicina. Activarea citocromului P-450 cu reducerea nivelelor de ciclosporină este realizată de rifampicină şi de anticonvulsivante: dilantin, acid valproic, fenobarbital.

Ciclosporina îşi exercită efectul specific imunosupresiv prin interferarea unor citokine, cea mai importantă fiind interleukina-2 (IL-2), produsă de către limfocitele activate. Multe dintre cele mai importante efecte adverse ale ciclosporinei sunt înscrise în Tabelul 31-5; evitarea apariţiei lor se realizează prin reducerea corespunzătoare a dozelor. Cele mai semnificative reacţii adverse sunt legate de nefrotoxicitatea medicamentului. De regulă, sunt determinate de reducerea fluxului sanguin glomerular şi sunt reversibile la reducerea dozelor.

Rejetul acut

Limfocitele T sunt capabile să recunoască structurile antigenice prezentate în asociere cu antigenele HLA, în special din clasa a 2-a de histocompatibilitate.

Tabel 31-5 Efectele adverse ale imunosupresoarelor uzuale

	Corticosteroizi	Azathioprina	Ciclosporina	Mylophenolate Mofetil
Renale	Retenție hidrică		Vasoconstricție preglomerulară Fibroză interstițială parcelară Hiperkaliemie	
Cardiovasculare	Hipertensiune		Hipertensiune	
Hematologice		Supresie medulară Macrocitoză	Sindrom hemolitic uremic	Leucopenie
Neurologice	Slăbiciune musculară proximală Tulburări de comportament Depresie		Tremor Convulsii	
Gastrointestinale	Gastrită	Pancreatită acută	Colestază	Vărsături, diaree, dureri abdominale
Metabolice	Intoleranță la glucoză Dislipidemie		Dislipidemie ↓ Toleranță la glucoză	
Dermatologice	Acnee Apariția de echimoze la traumatisme minore	Alopecie	Hipertricoză Unghii friabile	
Diverse	Osteoporoză Necroză aseptică Obezitate Cataractă accelerată		Hipertrofie gingivală	

Limfocitele T helper care identifică antigenul prezentat de către celulele dentritice sau alte celule prezentatoare de antigen din rinichiul transplantat, vor fi activate. Limfocitele citotoxice activate invadează regiunea interstițială a rinichiului transplantat conducând la apariția tubulitei și deteriorarea funcției renale. Clinic, rejetul acut se caracterizează prin dureri la nivelul grefei, oligurie, creșterea concentrației serice a creatininei și uneori febră. Monitorizarea frecventă a funcției renale permite detectarea precoce a rejetului acut, prin creșterea creatininei serice anterior apariției oricăror simptome sau semne clinice. Incidența rejetului acut este mare între săptămânile 2-12, post transplant. Formele severe de rejet acut, cu prognostic nefavorabil, interesează de regulă arterele intrarenale printr-un proces vasculitic, și sunt rezistente în general la terapia steroidiană, necesitând administrarea de preparate antilimfocitare. Funcția renală se poate pierde în primele ore după transplant prin rejet hiperacut, determinat de anticorpii preformați anti-rinichi grefat.

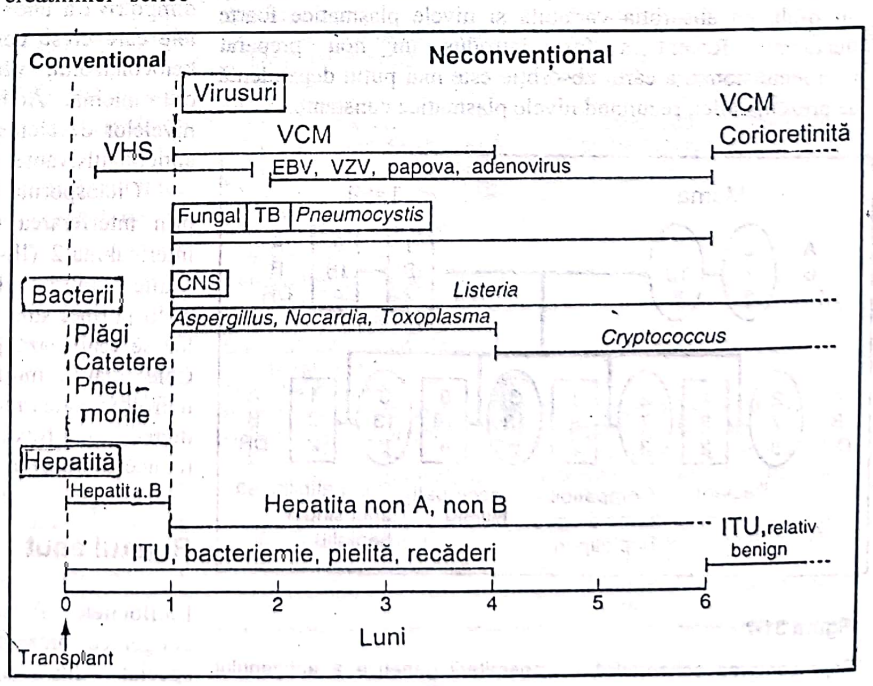


Figura 31-9

Timpul de apariție a infecțiilor la transplanți. Excepțiile necesită investigații speciale pentru o altă cauză, neobișnuită. VCM= virus citomegalic; SNC = sistem nervos central; VEB virus Epstein-Barr; VHS = virus herpes simplex; ITU=infecție de tract urinar, VVZ= virusul varicelozosterian (Retipărit cu permisiunea Excerpta Medica, din Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi Ab, Tolkoff-Rubin NE: Infecțiile transplantaților renali: Am J Med, 1981; 70:405-411. Copyright 1981, Excerpta Medica Inc.)

Infecțiile posttransplant

Până de curând, infecțiile reprezentau principala cauză de mortalitate la transplanți. În prezent, o frecvență mai mare o au cauzele cardiace și infarctul miocardic acut. În afara infecțiilor obișnuite, comunitare, bacteriene și virale, persoanele transplantate sunt susceptibile la infecții cu germeni oportuniști (bacterii, virusuri, fungi), care la indivizii imunocompetenți nu determină de regulă boli severe. Din fericire, cunoscând momentul aproximativ de apariție a acestor infecții și sindroamele specifice pe care le determină fiecare germen, există posibilitatea recunoașterii precoce și instituirea promptă a tratamentului. În figura 31-9 este ilustrată relația temporală între momentul transplantului și apariția infecțiilor.

Neoplaziile posttransplant

Este cunoscut faptul că imunosupresia crește riscul apariției neoplaziilor. Din fericire, neoplaziile cutanate au cea mai mare incidență la populația transplantată. Expunerea la soare fiind cel mai important factor de risc, prevenția primară se va realiza prin protejarea cutanată. Prin acest fapt și prin terapie agresivă, metastazele neoplasmelor cutanate sunt rare.

De asemenea există riscul apariției sarcomului Kaposi și a bolilor limfoproliferative, rare la gazdele imunocompetente. Urmărirea apariției neoplaziilor este esențială în perioada post-transplant, pacientul fiind educat să recunoască și să semnaleze precoce modificările tranzitului intestinal, simptomele respiratorii, hematuria, simptomele osteomusculare și reducerea greutății corporale.

BIBLIOGRAFIE

Druker W, Parsons FM, Maher JF: Replacement of Renal Function by Dialysis. 2nd ed. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1988.

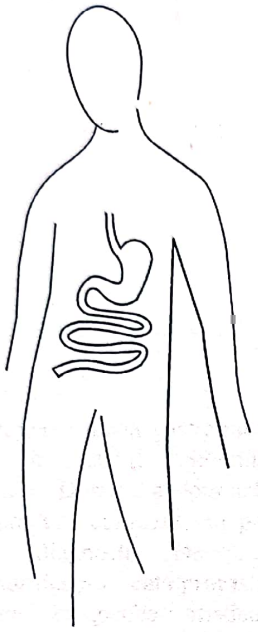
Lewis EJ, Hunnsicker LG, Bain RP, Rhode RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:1456-1462.

Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient. In Rubin RH, Young LS (eds.): Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. 3rd ed. New York, Plenum, 1994, pp 629-705.

Warnock DG: Chronic renal failure. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 533-541.

Bolile gastrointestinale

Secțiunea V



32

Manifestările clinice frecvente în afecțiunile gastrointestinale

A. Durerea abdominală

Durerea abdominală anunță adesea o boală gastrointestinală (GI) și aduce pacientul în atenția internistului, gastroenterologului sau chirurgului. Durerea abdominală este subiectivă și de aceea, poate produce confuzie sau poate fi folositoare în stabilirea unui diagnostic. De exemplu, apendicita acută poate fi mai ușor diagnosticată prin istoric și examen fizic decât prin tehnici imagistice sofisticate. În această secțiune sunt revăzute etiologia, caracteristicile și tipurile de durere abdominală și se discută problema durerii abdominale acute.

ORIGINE

Informațiile senzoriale referitoare la durere circulă pe căi simpatice spre neuronii senzitivi din măduva spinării. Terminațiile aferente sunt localizate în straturile musculaturii netede ale organelor cavitare, în capsulele viscerale, în peritoneu și în pereții vaselor sanguine intraabdominale. Mai multe senzații dureroase care sunt rapid identificate în leziunile cutanate, cum ar fi tăierea, sfâșierea și arsura sunt absente în durerea intestinală. Cu toate acestea, există trei tipuri de senzație care produc durere intestinală:

1. Întinderea peretelui unui organ cavitar sau a capsulei unui organ solid poate produce durere abdominală. Acest tip de întindere apare de obicei datorită existenței unei contracții musculare violente, spasmelor musculare, distensiei sau tracțiunii.
2. Răspunsurile inflamatorii asociate cu eliberarea de mediatori, cum ar fi prostaglandinele, histamina, serotonina sau bradikinina, pot stimula terminațiile nervoase senzitive.
3. Ischemia poate produce durere datorită eliberării de metaboliți tisulari.

CARACTERISTICI

Localizarea, caracterul, momentul de apariție și ritmul durerii abdominale sunt critice pentru diagnosticul diferențial. Durerea abdominală prezintă frecvent unul din următoarele trei aspecte:

1. Durerea viscerală este de obicei estompată și dificil de localizat. Pacienții o pot descrie ca fiind pe linia mediană și având un caracter de crampă sau de roadere.
2. Durerea parietală este de obicei severă și ușor de localizat.
3. Durerea iradiată reprezintă oricare durere îndepărtată de organul visceral afectat.

În timp ce durerea viscerală este pentru pacienți dificil de localizat, tipurile specifice de durere pot oferi indicii asupra părții de tract GI implicate. Durerea esofagiană este de obicei substernală, dar poate fi localizată într-o anumită regiune a toracelui. Aceasta se poate, de asemenea, confunda cu o durere cardiacă, prin iradiere spre brațul stâng sau spre spate. Durerea din afecțiuni ale stomacului, duodenului sau pancreasului este în general epigastrică și poate iradia spre spate, în special dacă sunt implicate duodenul posterior sau pancreasul. Durerea provenind de la ficat, vezica biliară și căile biliare poate fi epigastrică, dar iradiază frecvent spre hipocondrul drept. Durerea biliară poate iradia, de asemenea, spre scapulă, în special pe dreapta. Durerea datorată abceselor subdiafragmatice (subfrenice) sau hepatice poate iradia spre umăr. Durerea jejunală și ileală este periombilicală, în general și vagă. Excepție este acea durere a ileonului terminal, care se poate localiza în fosa iliacă dreaptă, mimând durerea apendiculară. Durerea colonică se localizează cu greu, dar este de obicei simțită în hipogastru, dacă peritoneul parietal înconjurător nu este inflamat. Durerea rectală poate fi simțită în regiunea anală, dar poate fi simțită și posterior, în sacru. Tipurile neobișnuite de durere abdominală includ sindroamele angina-like din spasmul esofagian și din hipocondrul stâng, provenind de la colonul transvers. Durerea colonului transvers sau descendent poate, de asemenea, semăna cu durerea de pe partea stângă a spatelui sau de la nivelul șoldului stâng. În final, durerea de la nivelul apendicelui situat posterior - perforat sau neperforat – poate produce durere în flanc sau în spate.

Pot fi foarte folositoare pentru diagnostic calitățile pe

care pacienții le conferă durerii și progresiei acesteia. Durerea datorată refluxului esofagian (pirozisul) este adesea descrisă ca arsură; durerea din ulcerul peptic poate de asemenea avea caracter de arsură, dar este frecvent descrisă ca mai "intensă" și este ameliorată de alimente sau antiacide. Durerea care este produsă de ocluzia intestinală reapare persistent într-o manieră severă și provocatoare de crampă (colicativă), dar între episoadele de ocluzie acești pacienți de obicei nu au nici o durere. Durerea asociată cu obstrucția canalului cistic este de obicei persistentă, mai rar colicativă, în ciuda denumirii sale–colică biliară. Durerea datorată inflamației peritoneului parietal este în general continuă, poate fi bine localizată și ajută adesea la identificarea organului afectat, ca urmare a apropierii durerii de țesutul lezat. Iritația peritoneală forțează pacienții să stea foarte liniștiți, pentru a evita agravarea durerii. Iritația peritoneală se poate însoți de sensibilitate la percuție, apărare musculară voluntară și rigiditatea musculaturii supraiacente. Ischemia intestinală produce de obicei durere severă, prost localizată, fără sensibilitate. Anevrismele aortei abdominale produc durere bruscă, intensă și "grozavă" sau "sfâșietoare".

Caracterul unor tipuri de durere abdominală se schimbă în timp. De exemplu, apendicita poate începe cu o durere vagă, dificil de localizat, care se mută spre fosa iliacă dreaptă. Dacă apendicele perforează, pacientul va avea durere tipică pentru iritația peritoneală difuză. Tipurile particulare de durere sunt catalogate în Tabelul 32-1.

GREAȚA ȘI VOMA

Greața și voma se pot sau nu asocia cu durere abdominală. Voma este controlată printr-un centru medular și poate fi provocată prin stimularea fie a neuronilor colinergici din intestin, fie a neuronilor dopaminergici din zona trigger chemoreceptoare, care înconjoară centrul vomei. Obstrucția și distensia oricărui viscer cavitar pot produce vomă; aceasta este în mod special evidentă în obstrucția mai proximală. Orice afecțiune care irită sau produce inflamația peritoneului, poate induce, de asemenea, voma. Tulburările severe de motilitate gastrică, cum ar fi în gastropareza diabetică, produc frecvent vomă. În aceste afecțiuni intestinale, aferențele vagale stimulează centrul vomei, producând greață și vomă. Medicamentele și iritantele mucoasei gastrice pot induce de asemenea vomă, prin această cale sau prin chemoreceptorii din zona trigger înconjurătoare. Alte stări asociate cu vomă includ hipertensiunea intracraniană, voma psihogenă, hipersecreția de acid gastric (sindromul Zollinger-Elison), sarcina, uremia și vărsătura de dimineață a alcoolicilor.

ABORDAREA PACIENTULUI CU DURERE ABDOMINALĂ ACUTĂ

Durerea abdominală se prezintă adesea cu o mare inegalitate între severitatea simptomelor pacientului și severitatea bolii. Astfel, evaluarea și îngrijirea pacienților cu durere abdominală acută severă ("abdomenul acut") reprezintă una dintre cele mai dificile provocări ale medicinii clinice. Unele cauze de abdomen acut sunt urgente, deși pot prezenta date minime. În schimb, persoane cu afecțiuni autolimitante benigne se pot prezenta dramatic. Diagnosticul diferențial al abdomenului acut include apendicita acută, colecistita, pancreatita, ocluzia intestinală, perforația intestinală, infarctul mezenteric, volvulusul visceral, diverticulita acută, sarcina ectopică ruptă și anevrismul aortic rupt. Este esențial să se reamintească că afecțiunile plămânului (pneumonia), rinichiului (litiaza renală), organelor pelviene, ficatului, sistemului hematopoietic (criza din anemia falciformă) și bolile metabolice (porfiria acută), pot produce de asemenea durere abdominală acută. (Tabel 32-1. Tipuri de durere în afecțiuni abdominale).

Diagnosticul de durere abdominală acută necesită o anamneză atentă, făcută cu acuratețe și în detaliu. Istoricul bolii trebuie focalizat pe debutul, caracterul și iradierea durerii și pe cursul bolii. Pot constitui indicii importante simptomele, cum ar fi febra, greața, constipația, diareea și sângerarea. Antecedentele patologice pot fi, de asemenea, extrem de valoroase. În special intervențiile chirurgicale abdominale sau boala ulceroasă pot sugera că pacientul are o obstrucție datorită aderențelor sau un ulcer perforat recent. În timpul examenului fizic, este important să se observe pacientul pentru imobilitate, asociată cu peritonita difuză sau pentru neliniștea asociată cu colica intestinală. De asemenea, este esențială excluderea cauzelor pulmonare de durere abdominală, cum ar fi pneumonia, a insuficienței cardiace drepte și a tromboembolismului pulmonar. Examinarea abdomenului trebuie să vizeze în special următoarele: 1) natura, calitatea și frecvența zgomotelor intestinale; 2) prezența sensibilității localizate sau difuze și posibilitatea obținerii acesteia numai prin percuție; 3) prezența oricăror mase tumorale sau a herniilor; 4) prezența sau absența lichidului în abdomen; 5) prezența sau absența măririi ficatului și splinei. Iritația peritoneală este cel mai bine căutată prin percuție ușoară. Sensibilitatea la percuție care este referită cu o altă localizare în abdomen, este valoroasă din punct de vedere diagnostic. Încercările agresive de demonstrare a sensibilității la compresiune sunt contraindicate. Examinările amănunțite rectală și pelvină sunt absolut esențiale, deoarece ele oferă cele mai bune indicii pentru afectarea genitourinară, colonică și apendiculară.

Datele de laborator folositoare includ hematocritul, numărul de leucocite și formula leucocitară, ex.de urină și examinarea materiilor fecale pentru sânge și puroi. Pot fi de asemenea folositoare testele serice pentru lipază, amilază, bilirubină, transaminaze și lipide. Diagnosticul pancreatitei acute se bazează pe o combinație de date clinice și de laborator, deoarece alte boli, cum ar fi ischemia mezenterică sau sarcina ectopică ruptă pot crește nivelul amilazei serice.

Anumite proceduri radiologice pot fi de asemenea folositoare. Acestea includ radiografiile de torace, de abdomen în ortostatism și în decubit dorsal. Acestea pot identifica aspecte tipice ale gazelor care au valoare diagnostică diferențială și intensifică de asemenea căutarea pneumo-peritoneului, vizualizat frecvent în perforația viscerală. Obstrucția sau perforația pot fi de asemenea diagnosticate cu diatrizoat de meglumină (Gastrografin), diatrizoat de sodiu (Hypaque) sau radiografii cu bariu ale intestinului subțire sau ale colonului. Studiile imagistice utile adiționale includ tomografia computerizată (CT), scintigrafia cu technețiu marcat cu acid iminodiacetic (T_c^{99m}-HIDA) ultrasonografia și procedurile endoscopice.

TABELUL 32- 1 Tipuri de durere în afecțiuni abdominale

	Substernală		Epigastrică					
	Debut	Cronică	Acută			Cronică		
Boală/ diagnostic		Esofagita de reflux	Ulcer duodenal perforat	Colecistită	Pancreatită	Ulcer duodenal	Ulcer gastric	Dispepsie nonulceroasă
Caracterele durerii		Arsură; după mese sau noaptea	Severă ± istoric de durere ulceroasă cronică	Continuă/ colică biliară	Continuă, supărătoare	Roadere, arsură, înainte de mese /noaptea	Roadere, agravată de mâncare	La fel ca în ulcerul duodenal ± meteorism
Iradierea durerii		Brațul stâng	În spate	Vârful scapulei	În spate	În spate	Uneori în spate	Nici una
Progresia durerii		Toracele superior	Rapidă, în întreg abdomenul	Intensitatea crește constant în câteva ore spre hipocondrul drept	Semne peritoneale	Nici una	Nici una	Nici una
Date asociate		Sialoree	Apărare musculară; pneumoperitoneu	Febră, litiază biliară la ecografie și absența vizualizării la scintigrafie cu Tc^{99m} HIDA	Greață și vomă	Ameliorare temporară cu alimente sau antiacide	± Ameliorare cu antiacide	± Ameliorare cu alimente sau antiacide

	Periombilicală				Fosele iliace			
	Acută		Cronică		Acută		Cronică	
Apendicită	Ocluzie intestin subțire	Infarct mezenteric	Boală inflamatorie intestinală	Angină intestinală	Diverticulită	Ocluzie colonică	Anevrism disecant de aortă	Sindrom de intestin iritabil
Crampă, continuă	Crampă	Durere severă, difuză	Crampă, durere, poate fi în cadranele inferioare	Colicativă, difuză	Durere continuă, în fosa inferior stâng	Crampă	Bruscă, severă, sfâșietoare; poate fi periombilicală	Crampă continuă sau intermitentă
În spate sau în hipogastru	În spate	Nici una	Nici una	Nici una	În spate	În spate	În flanc, regiunile inghinale	Nici una
Localizare în fosa iliacă dreaptă	Nici una	Dacă tratamentul este întârziat, peritonită	Nici una	Durere ameliorată după 1-2 ore	Nici una	Nici una	Nici una	Nici una
Sensibilitate la percuție iradiată în fosa iliacă dreaptă	Zgomote intestinale hiperactive greață și vomă, anse intestinale dilatate la Rx	Prezentare clinică neimpresionantă, sângerare ocultă în scaun, zgomote intestinale absente	Diaree, sânge și puroi în scaune, tenesme	Scădere în greutate	Masă inflamatorie palpabilă, constipație, febră, leucocitoză	Vomă, constipație, distensie, zgomote, intestinale hiperactive	Șoc, suflu abdominal, masă abdominală	Constipație alternând cu diaree, meteorism

Tc^{99m}-HIDA=Acid iminodiacetic marcat cu Technetiu

Toți pacienții cu dureri abdominale severe necesită ușurarea durerii în mod adecvat, în timp ce se duc la îndeplinire investigațiile diagnostice. Prognosticul, depinde, bineînțeles, de recunoașterea și tratamentul bolii de fond. Este adesea important să se obțină consult chirurgical precoce, deoarece intervenția poate fi necesară. Ocazional, diagnosticul final trebuie să fie obținut prin laparotomie exploratorie.

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

Sindromul de intestin iritabil (SII) este o afecțiune foarte frecventă, asociată cu durere abdominală și cu constipație alternând cu diaree, care nu are o cauză organică cunoscută. În Statele Unite, peste 12% din populația generală prezintă SII, iar 40% din prezentările la gastroenterologi sunt pentru

SII. Simptomele SII debutează de obicei în tinerețe și durează mulți ani. Femeile cu această afecțiune sunt mult mai probabil consultate de medici, comparativ cu bărbații. Etiologia și patogeneza SII sunt complet obscure; sindromul poate include câteva afecțiuni care nu sunt caracterizate încă. De exemplu, pacienții cu hipolactazie (intoleranță la lactoză) instalată la adult au fost anterior clasificați ca având SII. Cei doi factori majori care contribuie la patogeneza acestei boli sunt (1) motilitate colonică crescută și anormală, în special contracții segmentare stimulate de mese, emoție, distensie mecanică sau medicamente; și (2) sensibilitate crescută la disconfort produsă de gazele intestinale normale sau de presiunea din colonul sigmoid.

Durerea abdominală din SII variază semnificativ, atât în severitate, cât și în aspect. Durerea poate fi descrisă ca surdă, în abdomenul inferior sau intensă în hipogastru. În mod obișnuit durerea este în relație cu alimentația, este ameliorată de eliminarea gazelor sau a materiilor fecale și rareori trezește pacientul noaptea. Aproape toți pacienții au comportamentul intestinal deranjat-fie constipație, fie diaree sau ambele. Sângerarea nu este o trăsătură a SII cu excepția provenienței de la posibili hemoroizi fără legătură cu boala. SII nu trebuie considerată vreodată ca o explicație adecvată pentru sângerarea ocultă în scaun. S-au atribuit câteva trăsături neplăcute de personalitate pacienților cu SII, dar acestea se asociază mai degrabă cu sublotul de pacienți care au SII și consultă frecvent mai mulți medici.

Evaluarea pacienților suspectați de a avea SII trebuie să includă o anamneză amănunțită, examenul fizic, analiza materiilor fecale, teste de laborator uzuale și probabil rectosigmoidoscopie și irigografie pentru a exclude afecțiuni organice ale colonului.

Pacienții cu SII necesită o educație și înțelegere din partea medicilor lor pentru a-și înfrunta simptomele derutante. Pacienții care vin frecvent la medic pot necesita de asemenea consult psihologic. Nici un medicament nu s-a dovedit valoros în SII iar narcoticele trebuie evitate insistent. Unii pacienți descriu o diminuare considerabilă a simptomelor lor, în special a constipației, prin folosirea de agenți osmotici, cum ar fi Metamucil. La anumiți pacienți, anticolinergicele sau dozele mici de antidepresive triciclice pot ameliora durerea. În general, manevrarea dietetică nu s-a arătat a fi folositoare.

BIBLIOGRAFIE

Schuster MM: Irritable bowel syndrome. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 917-933.

Silen W (ed.): Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen. 16th ed. Oxford, England, Oxford University Press, 1983.

Wyngaarden JB, Smith Lh Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 656-662, 721-723.

B. HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ

DEFINIȚIE

Hemoragia gastrointestinală reprezintă o problemă clinică frecventă, dar de fapt un număr mic de leziuni sângerează. Pierderea de sânge variază de la ocultă la masivă. Aproximativ 80% din sângerările GI acute se opresc fără intervenție, dar unele sângerări recurente devin o urgență amenințătoare de viață.

Tratamentul pacienților cu sângerări GI gravitează în jurul a trei obiective majore: (1) corectarea hipovolemiei, cel mai important; (2) oprirea hemoragiei prin cele mai puțin invazive mijloace; și (3) prevenirea recurenței sângerării. Al doilea și al treilea scop nu pot fi prompt atinse până când sursa sângerării nu este identificată. Resuscitarea promptă și adecvată are prioritate asupra tuturor celorlalte măsuri.

PREZENTAREA HEMORAGIEI GASTROINTESTINALE

Pierderea de sânge din tractul GI poate fi (1) acută – este bruscă sau masivă și se poate manifesta cu hipovolemie evidentă; sau (2) cronică– adesea pacientul nu conștientizează sângerarea. Sângerarea acută se poate prezenta în unul din următoarele moduri:

Hematemeză: Vomitarea de sânge roșu strălucitor sau de sânge care arată ca zațul de cafea se numește hematemeză. Sursa hemoragiei este proximală de lig.Treitz.

Melena: Materiile fecale negre, de obicei urât mirositoare, care au trecut după o sângerare de peste 500 ml între faringe și colonul drept se numesc melenă. Melena este de obicei un semn de sângerare dintr-o leziune de tract intestinal superior.

Hematochezia: Eliminarea de sânge roșu sau de scaun castaniu se numește hematochezie și se datorează de obicei unei leziuni de tract GI distal de ligamentul Treitz sau sângerării masive dintr-o leziune proximală.

Pacientul cu sângerări gastrointestinale cronice se poate prezenta cu oboseală, dispnee, sincopă, angină sau cu un test pozitiv pentru sângerare ocultă în scaun. Pacienții cu deficit de fier nu oferă de obicei istoric de pierdere de sânge.

ETIOLOGIA SÂNGERĂRII GASTROINTESTINALE

În timp ce multe leziuni ale tractului GI sângerează, majoritatea episoadelor de sângerare sunt produse de un număr mai mic de afecțiuni (Tabel 32-2).

Sângerarea gastrointestinală superioară

Peste 90% din cazurile de sângerare GI superioară sunt

TABELUL 32- 2 Cauze de sângerare GI

Tract GI superior	Tract GI superior sau inferior	Tract GI inferior
Ulcer duodenal	Neoplasm	Hemoroizi
Ulcer gastric	Fistule arteriale-enterice	Fisuri anale
Ulcer de anastomoză	Anomalii vasculare	Diverticuloza
Esofagită	Angiodisplazia	Boala ischemică intestinală
Gastrită	Malformații arteriovenoase	
Sindrom Mallory-Weiss	Boli hematologice	Boli inflamatorii intestinale
Varice esofagiene	Boli ale țesutului elastic	
Hematobilie	Pseudoxanthoma elasticum	Diverticul Meckel
	Sindromul Ehlers-Danlos	Ulcer colonic solitar
	Sindromul vasculitic	Invaginația

produse de ulcerul peptic, gastrita erozivă, sindromul Mallory-Weiss şi de varicele esofagiene.

Ulcerul peptic

Ulcerațiile duodenului, stomacului (gastrice) şi regiunile anastomozelor chirurgicale pot sângera. Sângerarea poate fi simptomul de prezentare al bolii ulceroase, fără a avea un istoric de durere.

Gastrita

Gastrita erozivă care conduce la sângerare poate fi produsă de ingestia de alcool sau de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi aspirina şi ibuprofenul. Eroziunile gastrice sunt de asemenea frecvente la pacienții grav bolnavi, cu traumatisme majore sau afecțiuni sistemice, arsuri sau leziuni cerebrale. Formele severe de gastrită erozivă cu sângerare semnificativă sunt întâlnite, de asemenea, la pacienții cu hipertensiune portală. La cei grav bolnavi, pH gastric trebuie menținut peste 4, folosind antagoniști de receptori H2 sau antiacide.

Eroziunile Mallory-Weiss

Eroziunile Mallory-Weiss apar în mucoasă, lângă joncțiunea esofagului cu stomacul şi se pot prezenta cu hematemeză uşoară spre masivă. 50% dintre aceşti pacienți oferă o anamneză de vărsături care preced eliminarea unei cantități mari de sânge, dar adesea nu au un alt istoric care să ghideze diagnosticul. Diagnosticul definitiv este pus prin endoscopie, iar eroziunile sunt tratate cu antagoniști de receptori H2 adjuvanți.

Varicele esogastrice

Sângerarea din varice esofagiene este de obicei masivă şi apare fără semne prevenitoare. Hipertensiunea portală produce dezvoltarea colateralelor, cum sunt varicele esofagiene. Ciroza hepatică datorată consumului de alcool este cea mai frecventă cauză de sângerare din varice în Statele Unite, deşi orice cauză de hipertensiune portală, inclusiv tromboza venei porte şi schistosomiaza pot produce acelaşi sindrom. Sângerarea din varice esogastrice este complicată la pacienții cu ciroză din următoarele motive:

1. Pacienții cu varice sângerează frecvent din alte cauze, cum ar fi gastrita sau ulcerul peptic.
2. Dacă hipertensiunea portală este tratată cu şunt portosistemic, pacientul poate suferi o morbiditate considerabilă, fără ameliorarea supraviețuirii. De aceea, obstrucția varicelor esofagiene prin sclerozare sau ligatură a devenit terapia standard.
3. Ciroza poate determina de asemenea encefalopatie, care este agravată în mod frecvent în timpul episoadelor de sângerare.
4. Sângerarea poate fi exacerbată de insuficiența hepatică de sinteză adecvată a factorilor coagulării şi de hipersplenismul secundar care determină trombocitopenie.

Alte câteva leziuni ale tractului GI superior pot determina sângerare, incluzând carcinomul esofagian, carcinomul stomacului, esofagita şi eroziunea catastrofală a grefelor arteriale sintetice în intestinul superior, în special în duoden.

Sângerarea gastrointestinală joasă

Sângerarea GI joasă este produsă în general de leziuni anorectale şi colonice.

Leziuni anorectale non-neoplazice

Cantitățile mici de sânge roşu strălucitor pe suprafața materiilor fecale şi pe toaletă sunt produse cel mai frecvent de hemoroizi, fisuri anale sau fistule. Inflamația rectului (proctita) din bolile infecțioase este întâlnită mai frecvent la bărbați homosexuali şi poate produce hematochezie.

Leziunile neoplazice ale colonului şi rectului

Carcinomul de colon şi polipii colonici se prezintă de obicei cu pierderi oculte de sânge; cu toate acestea, ei pot ulcera, prezentându-se atunci cu sângerare GI joasă acută.

Colita ulcerativă, bacteriană şi ischemică

Sângerarea poate însoți diareea inflamatorie, aşa cum se întâlneşte în colita ulcerativă, dar poate surveni de asemenea în diareile infecțioase produse de *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba histolytica* şi uneori de *Salmonella*. De obicei aceşti pacienți se prezintă cu diaree şi au mucus şi leucocite în scaun. Colita ischemică se poate manifesta de asemenea cu diaree sanguinolentă, în special la pacienții vârstnici.

Diverticulii colonici

Diverticulii sigmoidieni sunt frecvenți în Statele Unite. Majoritatea diverticulilor hemoragici se află în colonul drept şi reprezintă cea mai frecventă cauză de sângerare GI joasă severă. Diverticulita poate produce dureri abdominale, dar de

obicei nu produce sângerare.

Leziuni angiodisplazice

Mulți pacienți prezintă malformații submucoase ale sistemului arteriovenos, denumite angiodisplazie. Aceste leziuni pot produce sângerare, fie acută, fie ocultă și sunt dificil de vizualizat prin endoscopie sau angiografie. Ele tind să se dezvolte cu vârsta și insuficiența renală pe termen lung sau stenoza aortică calcificantă pot fi asociate.

Leziunile intestinului subțire

Sângerarea intestinală semnificativă nu este produsă de obicei de leziuni în intestinul subțire distal de ligamentul Treitz. O excepție majoră este diverticulul Meckel, care poate produce ulcerație ușoară și sângerare.

Diateze hemoragice

Discraziile sanguine (leucemia, trombocitopenia), tulburările de coagulare (coagularea intravasculară diseminată), malformațiile vasculare (sindromul Rendu-Weber-Osler), vasculitele (purpura Henoch-Schönlein) și bolile țesutului conjunctiv (pseudoxanthoma elasticum), pot produce pierderi de sânge GI, fie din leziunile de tract superior, fie inferior.

EVALUAREA PACIENȚILOR CU HEMORAGIE GASTROINTESTINALĂ

Pacienții care se prezintă cu hemoragie GI trebuie evaluați într-un mod sistematizat și ordonat (Fig.32-1), respectiv (1) evaluarea inițială (2) resuscitarea, (3) diagnosticul definitiv și (4) tratamentul. Tratamentul sângerării GI trebuie să fie adaptat la natura și locul sângerării. Sângerarea masivă, continuă, necesită diagnostic și intervenție terapeutică imediate, în special când transfuziile nu țin pasul cu ritmul rapid al sângerării.

Evaluarea inițială

Dacă se suspectează că un pacient a sângerat acut din tractul GI, se observă semnele vitale și se montează o perfuzie intravenoasă de soluții cristaloide, cum ar fi soluție salină normală, înaintea oricăror investigații ulterioare. Sângele este trimis pentru tipizarea grupei sanguine și Rh-ului, pentru hemoleucogramă completă, timp de protrombină și timp parțial de tromboplastină și pentru numărarea de trombocite. Ultimele trei investigații identifică o diateză hemoragică ce se poate agrava după transfuzii masive. Serul este trimis pentru analizele uzuale–ionogramă, uree sanguină, creatinină și enzime hepa-tice–pentru a ajuta la evaluarea funcțiilor renală și hepatică.

Semnele vitale, inclusiv evaluarea modificărilor ortostatice ale tensiunii arteriale și pulsului, determină volumul de sânge pierdut. O scădere a tensiunii arteriale în ortostatism de peste 10 mm Hg semnifică de obicei o pierdere de 20% sau mai mult din volumul sanguin. Cu toate acestea,

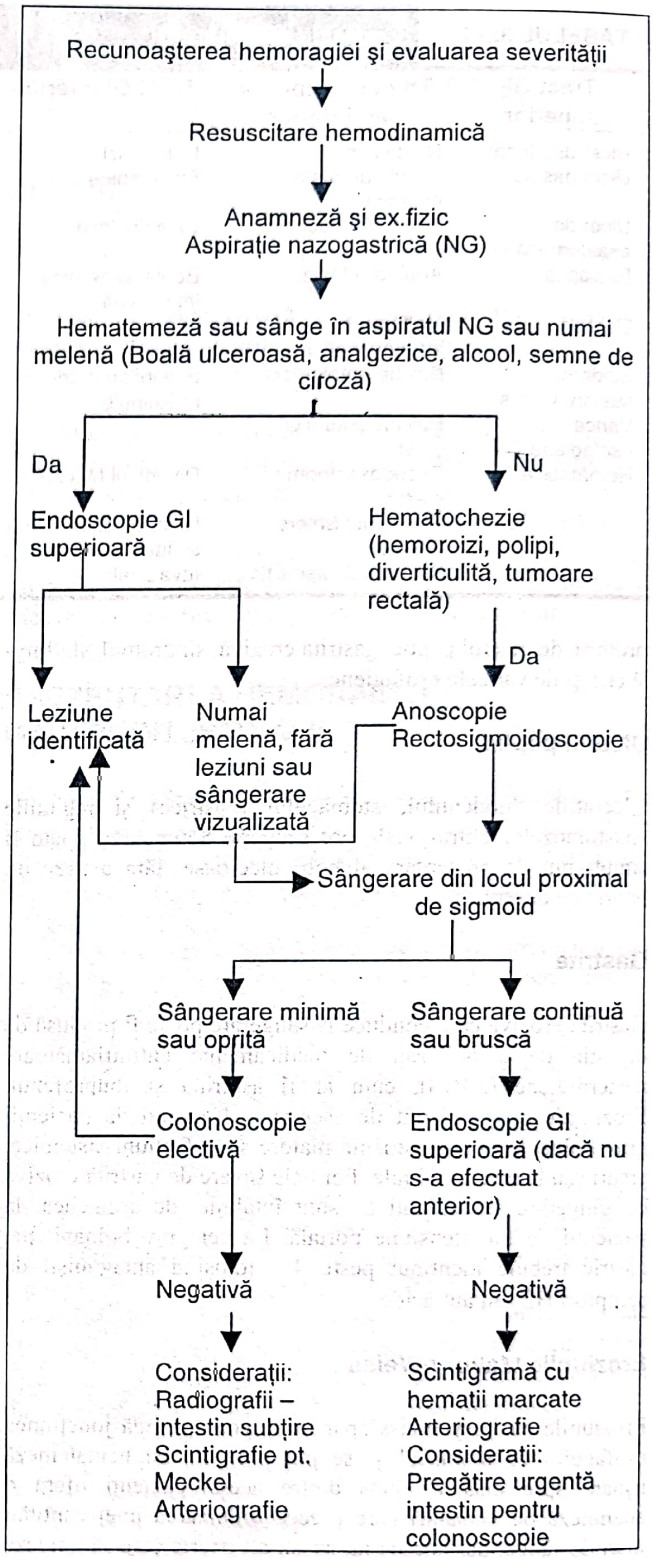


Figura 32-1

Abordarea diagnostică a unui pacient cu hemoragie gastrointestinală. GI=gastrointestinală

unii pacienți, prezintă numai o creștere marcată a frecvenței cardiace în ortostatism, fără o scădere concomitentă a tensiunii arteriale. Tahicardia de repaus însoțește aproape întotdeauna hipotensiunea , dar frecvența cardiacă singură nu

reprezintă un indicator de încredere. Pe măsură ce pierderea de sânge se agravează, spre 40% din volumul sanguin, devin de obicei aparente semnele de şoc, incluzând paloare, extremități reci, tahicardie marcată şi hipotensiune. Cantitatea de hematemeză sau melenă nu poate fi folosită pentru a prezice gradul de sângerare sau de risc al pacientului. Dacă sângerarea este apropiată de gură sau de anus, medicul poate supraestima importanța acesteia, iar dacă este la distanță de oricare dintre orificii, importanța sa poate fi subestimată. Nu se poate pune bază pe hematocrit, pentru evaluarea sângerării în stadiile sale precoce, deoarece chiar sângerarea masivă nu scade hematocritul până când survine reexpansiunea volemică; această echilibrare are loc în decurs de câteva ore. Hematocritele scăzute inițial sugerează o hemoragie cronică sau subacută şi se pot asocia cu un volum eritrocitar mediu scăzut.

Resuscitarea

Riscul de complicații catastrofale obligă amplasarea pacienților cu sângerare GI acută într-o unitate de terapie intensivă. Sângerarea GI este în general tratată inițial de internişti, dar se indică consultul chirurgical precoce, deoarece intervenția chirurgicală poate fi necesară urgent mai tîrziu. Resuscitarea este scopul primar al tratamentului precoce şi obligă la menținerea volumului intravascular şi a oxigenării tisulare. Oxigenul nazal poate fi un adjuvant folositor la pacientul vârstnic sau la cei cu afectare cardiacă sau pulmonară. Semnele vitale, modificările tensiunii arteriale ortostatice şi debitul urinar sunt indicatorii clinici cei mai valoroşi şi acestea pot fi suplimentate cu măsurarea presiunii venoase centrale sau capilare pulmonare, dacă este necesar.

Resuscitarea volemică se realizează cu soluții cristaloide, administrate pe linii intravenoase de dimensiuni mari. Pacienții cu sângerare activă pot necesita masă eritrocitară pentru înlocuirea volumului de sânge pierdut. Plasma proaspătă congelată este un volum expander excelent, dar este rezervată de obicei pacienților cu o coagulopatie corectabilă.

Cantitatea de sânge administrată unui pacient este determinată printr-o evaluare a continuității sângerării , a gradului de anemie preexistentă şi a altor situații care pot afecta toleranța la hemoragie. Sângerarea masivă poate necesita administrare de sânge integral sub presiune. În schimb o persoană tânără, cu stabilitate hemodinamică, la care s-a oprit sângerarea dintr-un ulcer duodenal, poate tolera un hematocrit foarte jos (20 spre 25%) şi poate fi tratată cu fier oral şi fără transfuzii. Decizia de a transfuza este bazată, de acceа, pe prezența hipotensiunii, evidență a perfuziei tisulare scăzute, pe continuarea sângerării şi prin balansarea riscului de a transfuza față de a nu transfuza.

Diagnostic

Primul pas în evaluarea sângerării GI constă în a determina dacă sursa de sângerare este în tractul superior sau inferior. Anamneza poate fi extrem de folositoare în această situație. Hematemeza este diagnostică pentru hemoragia proximală de ligamentul Treitz. Ingestia recentă de AINS sau de alcool poate sugera gastrită. Un istoric clasic de durere ulceroasă sau un istoric anterior sau familial de sângerare GI poate fi o sursă de informații; jumătate dintre pacienții cu eroziuni Mallory-Weiss oferă un istoric de vărsături. O modificare a obiceiurilor intestinale, în special constipația, poate sugera cancerul de colon. La un fumător sau la pacienții vârstnici, debutul brusc al durerii abdominale acute însoțită de sângerare, poate sugera boala ischemică a colonului. Pacienții care avuseseră un bypass aortic abdominal sunt la risc pentru dezvoltarea fistulelor aortoenterice.

Examenul fizic poate sugera boala cronică hepatică, ridicând suspiciunea varicelor esofagiene ca o sursă de sângerare. Examinarea pielii poate evidenția telangiectazii, care sugerează fie boală hepatică cronică, fie sindrom Osler-Weber-Rendu. Examinarea rectului este esențială pentru a exclude o masă şi pentru a detecta prezența de scaun melenic. Prezența melenei sugerează sângerare în tractul superior sau în colonul drept.

Hemoragia cu punct de plecare în tractul superior este confirmată de obicei prin introducerea unui tub nazogastric. Aspiratele gastrice fără aspect "în zaț de cafea" sau sânge macroscopic, fac mult mai puțin probabilă sângerarea GI proximală de pilor. Testul hemocult oferă informații. Acest test poate omite sîngerarea activă din ulcerele duodenale sau din fistulele aortoenterice. Combinația hipovolemiei cu creşterea concentrației de proteine printr-o sângerare, determină creşterea ureei sanguine în multe cazuri.

Endoscopia GI superioară este metoda cea mai rapidă , sigură şi definitivă pentru diagnosticul locului sângerării în leziunile de tract superior şi este de asemenea folositoare terapeutic. Dacă sângerarea s-a oprit, o serie de radiografii GI superioare cu bariu, cu dublu contrast, detectează majoritatea neoplaziilor şi ulcerelor peptice, dar pot omite gastrita şi eroziunile Mallory-Weiss. Potențialele malignități şi ulcerele gastrice necesită o biopsie, făcând din endoscopie procedura de primă alegere, datorită înaltei sale sensibilități şi specificități pentru diagnostic, posibilității de a se efectua biopsie şi intervenție terapeutică la pacientul cu hemoragie.

Sângerarea din tractul GI inferior este evaluată inițial prin tuşeu rectal, anoscopie şi rectosigmoidoscopie, care detectează leziuni în cei 20-30 cm distali ai colonului, inclusiv hemoroizi, cancer, boală inflamatorie intestinală sau polipi. Colonoscopia poate detecta leziuni sângerânde proximale până la 20 cm față de anus, după o evacuare colonică minuțioasă. Dacă sângerarea este suficient de rapidă colonoscopia este probabil inutilă, iar angiografia mai folositoare. Dacă sângerarea GI joasă suspectată a survenit, dar nu există încă un diagnostic referitor la tractul inferior, trebuie căutată o sursă superioară, de obicei printr-o endoscopie GI superioară. Leziunile intestinului subțire distale de ligamentul Treitz sunt dificil de detectat, dar din fericire sunt rare. Acestea pot fi detectate prin radiografii de intestin subțire, enterocliză sau, în situații rare, prin scintigrafia diverticulului Meckel.

Evaluarea hemoragiei GI cronice poate fi efectuată fie printr-o abordare endoscopică, fie radiologică. Ultima include irigografia, rectosigmoidoscopia şi radiografiile GI superioare. Evaluările endoscopice ale pierderii cronice de sânge GI încep de obicei cu o colonoscopie completă şi, dacă sunt negative, cu o endoscopie GI superioară. Dacă toate aceste investigații sunt negative, se realizează radiografii cu bariu ale intestinului

subțire. Angiografia poate fi folosită pentru a căuta leziuni vasculare.

În ciuda multor instrumente diagnostice disponibile azi, uneori sursa sângerării nu poate fi determinată. La mulți pacienți leziunile pot fi subtile sau inaccesibile, iar unii pacienți au atât de multe leziuni, încât este imposibil să fie selectată aceea care sângerează. Din fericire, puțini pacienți sunt spitalizați frecvent pentru sângerare din leziuni nediagnosticate.

Tratament

La aproximativ 80% dintre pacienții cu hemoragie GI sângerarea se oprește spontan. Tratamentul este focalizat pe prevenirea sângerării ulterioare și pe identificarea sursei de sângerare. De exemplu, sângerarea datorată bolii ulceroase este tratată cu antiacide, blocanți ai receptorilor H2, sucralfat sau omeprazol. Tratamentul de așteptare este regulă pentru gastrită, sindrom Mallory-Weiss, angiodisplazie și diverticuloză, dacă sângerarea a cedat spontan. În schimb, leziunile maligne și polipii trebuie să fie îndepărtați endoscopic sau chirurgical. Dacă sângerarea nu reapare în spital, tratamentul pe termen lung depinde de locul și tipul leziunilor, ca și de capacitatea pacientului de a suporta intervenția chirurgicală. De exemplu, un pacient cu un ulcer peptic la care sângerarea nu se oprește necesită de obicei intervenție terapeutică endoscopică sau chirurgicală.

Câteva tehnici nechirurgicale au devenit standardul îngrijirii hemoragiei GI recente, dar dovada eficacității este limitată. Tratamentul endoscopic al leziunilor hemoragice include electrocoagularea, termocoagularea, injectarea submucoasă a epinefrinei, fotocoagularea laser, sclerozarea și ligatura varicelor. Alte proceduri nechirurgicale includ tehnici radiologice, cum ar fi administrarea vasopresinei intraarterial și embolizarea selectivă a arterelor care irigă leziunile hemoragic.

Tratamentul varicelor esofagiene sângerânde necesită o considerare aparte. Pacienții cu aceste leziuni în mod frecvent nu sunt buni candidați pentru operații, deoarece ei au un status al sănătății inferior, au afectare hepatică și o diateză hemoragică datorită prelungirii timpului de protrombină și /sau scăderii numărului de trombocite. Ei sângerează frecvent și necesită suport intraspitalicesc considerabil. Echilibrarea volemică este o prioritate la pacienții cu varice sângerânde, dar supraexpansiunea volumului sanguin poate precipita resângerarea; de asemenea, perfuzia de cristaloizi tinde să agraveze edemele și ascita la acești pacienți. Sângerarea GI la pacienții cu boală hepatică severă poate provoca encefalopatie hepatică și deteriorarea funcției renale (vezi capitolul 42). Evacuarea intestinului de sânge și tratamentul cu lactuloză pot ajuta la diminuarea riscului și severității encefalopatiei. Eforturile neinvazive de a diminua sângerarea includ vasopresina intravenos și înlocuirea factorilor coagulării cu plasmă proaspătă congelată și cu plachete. Folosirea unui tub Minnesota pentru a tampona varicele esofagiene sângerânde cu un balonaș poate fi necesară, dar ajută numai la temporizare. Cel mai acceptat tratament al sângerării acute din varice esofagiene este injectarea endoscopică de soluții sclerozante direct în varice (scleroterapie). Studiile au arătat că această procedură oprește sângerarea în peste 90% din cazuri. Decompresiunea de urgență a întregului sistem port printr-un șunt portosistemic chirurgical poate fi necesară pentru a opri o hemoragie variceală masivă. Recent, în unele instituții, în unitățile de radiologie se practică procedurile șuntului portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Prevenirea recurenței sângerării prin obstrucția varicelor, cu ajutorul scleroterapiei sau șunturilor chirurgicale elective, este preferată șunturilor chirurgicale de urgență. Avantajele și dezavantajele acestor proceduri sunt discutate în capitolul 43.

BIBLIOGRAFIE

Cello JP: Gastrointestinal hemorrhage. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr. Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 742-745.

Cello JP, Crass RA, Grendell JH, Trunkey DD: Management of the patient with hemorrhaging esophageal varices. JAMA 1986; 256:1480.

Steer ML, Silen W: Diagnostic procedures in gastrointestinal hemorrhage. N Engl J Med 1983; 309:646.

C.MALABSORBȚIA

Rolul tractului GI este de a digera și absorbi substanțele nutritive și de a elimina orice altceva. Aceste substanțe nutritive includ macronutrimentele, cum ar fi carbohidrații, proteinele și grăsimile, și micronutrimentele, incluzând vitaminele și elementele în cantități foarte mici. Tractul GI poate digera, solubiliza, transporta și resintetiza până la 80 g de grăsimi pe zi, în timp ce ileonul terminal trebuie să absoarbă a numai 1 μg de vitamina B12 pe zi. În plus față de absorbție, prin intestin circulă apa, electroliții, sărurile biliare, sucul pancreatic și secrețiile intestinale, care sunt reabsorbite în intestinul subțire și în colon. Alimentele reprezintă un amestec complex de substanțe nutritive și nonnutritive, care trebuie separate pe măsură ce trec prin tractul GI. Pregătirea digestiei începe cu (1) eliberarea controlată spre intestin a alimentelor care au fost fragmentate de stomac; (2) secreția sucului pancreatic, bilei și apei în lumenul intestinal pentru a permite digestia alimentelor într-o mixtură izotonă de molecule simple; și (3) digestia terminală a peptidelor și dizaharidelor prin enzimele enterocitelor marginale "în perii" din intestinul subțire.

Substanțele nutritive sunt absorbite pe suprafața marginii "în perie" a enterocitelor. Aria suprafeței enterocitelor este expansionată prin plierea complexă a suprafeței intestinului subțire în valvule conivente, vili intestinali și microvili ai enterocitelor individuale. Diferitele porțiuni ale acestei suprafețe sunt expuse mixturii nutritive în timpul celor 1,5 până la 2 ore necesare trecerii din stomac în colon. Absorbția colonică se focalizează în special pe salvarea apei și electroliților. Unele molecule pot fi absorbite pe toată lungimea intestinului subțire, iar altele pot fi absorbite într-o regiune foarte limitată (de ex., vitamina B12 și acizii biliari în ileonul terminal). Complexitatea extraordinară a proceselor digestive și absorbtive determină prin ea însăși un mare număr de afecțiuni care pot conduce la maldigestie și malabsorbție. În această secțiune se discută clasificarea generală a ambelor

afecțiuni şi o abordare rațională a diagnosticului.

ABSORBȚIA NORMALĂ

Malabsorbția nu poate fi înțeleasă fără o cunoaştere amănunțită a absorbției normale. Se discută în această secțiune absorbția a numai trei din clasele majore de substanțe nutritive (grăsimi, proteine şi carbohidrați). Absorbția apei şi electroliților este comentată în secțiunea D a acestui capitol, deoarece malabsorbția apei şi electroliților produce diaree.

Digestia şi absorbția grăsimilor (Fig.32-2)

Grăsimea alimentară este ingerată predominant sub forma trigliceridelor cu acizi graşi cu lanț lung, care includ acizi graşi saturați (palmitic şi stearic) şi nesaturați (oleic şi linoleic). Trigliceridele părăsesc stomacul şi intră în duoden emulsionate, nefiind supuse absorbției. Acizii graşi cu lanț lung şi peptidele din duoden stimulează fluxul biliar via colecistokinină. Lipaza secretată de pancreas şi legată de suprafață prin colipază în prezența sărurilor biliare, eliberează acizii graşi din pozițiile 1 şi 3, lăsând un 2-monogliceric. Aceşti produşi de lipoliză sunt apoi încorporați în micelii mixte, sărurile biliare crescându-le solubilitatea şi permițându-le traversarea stratului de apă imobil care acoperă epiteliul intestinal. Acizii graşi eliberați prin lipoliză şi 2-monoglicerații difuzează din micelii în citoplasma celulei, unde sunt, în cea mai mare parte, resintetizați în trigliceride şi ambalați în chilomicroni şi lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) şi exportați spre limfatice. Sărurile biliare rămân în lumenul intestinal, sunt reutilizate în micelii noi şi, în final, sunt reabsorbite în ileonul terminal. Peste 95% din grăsimea neutră ingerată este absorbită eficient din intestin; vitaminele liposolubile (A, D, E, K) sunt absorbite în tandem cu grăsimile.

Digestia şi absorbția proteinelor

Proteinele sunt mult mai uşor de digerat şi absorbit decât grăsimile, deoarece sunt hidrosolubile. Hidroliza proteinelor în aminoacizi şi oligopeptide este inițiată în stomac, odată cu pepsina, dar este completată de tripsină, elastază, chemotripsină şi carboxipeptidază, în intestinul subțire proximal. Există mai multe sisteme de transport destinate pentru aminoacizi, în funcție de caracteristicile lor chimice: (1) sistemul aminoacid dibazic, care poate fi anormal în cistinurie; (2) un sistem aminoacid neutru, care este anormal în boala Hartnup; (3) sistemul imino acid-glicinei; şi (4) sistemul acizilor dicarboxilici. Aminoacizii sunt absorbiți în tandem cu ionii de sodiu în jejun.

Digestia şi absorbția carbohidraților

Carbohidrații alimentari majori sunt amidonul şi dizaharidele sucroză şi lactoză. Oligozaharidele şi dizaharidele nu pot fi absorbite, forțând digestia completă înaintea absorbției. Amilazele salivară şi pancreatică hidrolizează glucoza din amidon, un polimer al glucozei. Amilazele secretate de marginea în perie şi dextrinazele completează digestia amidonului. Digestia terminală a dizaharidelor se realizează prin activitatea sucrazei, lactazei şi maltazei. Monozaharidele constituente, glucoza şi galactoza, sunt absorbite în asociere cu sodiul printr-un mecanism similar cu absorbția peptidelor, iar fructoza este absorbită prin difuzie.

CLASIFICAREA SINDROAMELOR DE MALABSORBȚIE (Tabel 32-3)

Malabsorbția este produsă de afecțiuni multiple, inclusiv defecte genetice şi afecțiuni difuze ale mucoasei. Cel mai util mod de a înțelege sindroamele de maldigestie şi malabsorbție este în contextul anomaliilor unuia sau mai multor procese normale discutate în secțiunea anterioară a acestui capitol.

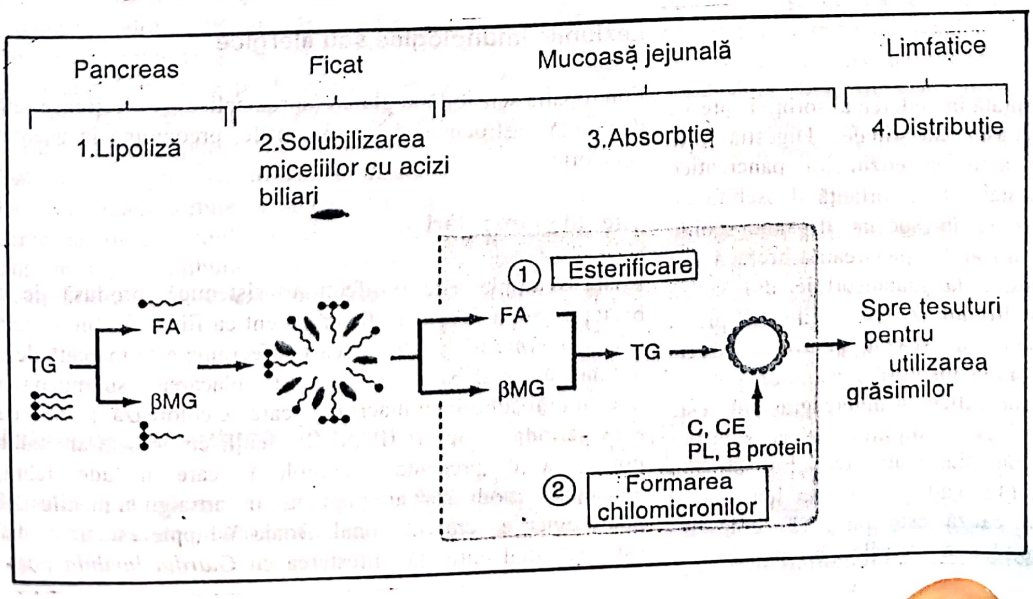


Figura 32-2

Schemă a absorbției intestinale arătând participarea pancreasului, ficatului şi celulelor mucoasei intestinale în absorbția grăsimilor. βMG = Beta-monoglicerid; C=colesterol; CE=esteri de colesterol; FA=acizi graşi;PL=fosfolipide; TG=trigliceride; (După Wilson FA Dietschy JM;Gastroenterology 61:911, 1971)

TABELUL 32- 3 Clasificarea sindroamelor de malabsorbție

Digestie inadecvată
Deficit al secreției exocrine pancreatice
Primară – de ex., pancreatită cronică, fibroză chistică, carcinom de pancreas
Secundară – gastrinom cu inactivare acidă a lipazei pancreatice
Deficit intraluminal al sărurilor biliare
Boli hepatice – în special ciroză biliară
Boli sau bypass ale ileonului terminal – afectarea mecanismului de reciclare
Sindromul de proliferare bacteriană – creşterea deconjugării sărurilor biliare
Anomalii specifice – deficiențele dizaharidelor
Absorbție inadecvată
Suprafață de absorbție neadecvată, de ex.sindrom de intestin scurt, fistule cu bypass, boală Crohn extinsă
Defecte specifice ale celulelor mucoasei
Genetice – abetalipoproteinemie, boală Hartnup, cistinurie, defecte absorbtive pentru monozaharide
Dobândite – hipovitaminoza D
Afectare difuză a intestinului subțire
Leziuni imunologice sau alergice – boală celiacă (enteropatică glutenică), enterită eozinofilică? Boală Crohn?
Infecții sau infestări – boală Whipple, giardioză, sprue tropical, sindrom de proliferare bacteriană
Boli infiltrative – limfom, mastocitoză, amiloidoză
Fibroză - sclerodermie, enterită de iradiere
Obstrucție limfatică
Limfangiectazie
Boala Whipple
Limfom
Mecanisme multiple
Steatoree postgastrectomie
Sindrom de proliferare bacteriană
Boli sau by pass al ileonului distal
Sclerodermie, limfom, boală Whipple
Diabet zaharat
Malabsorbție indusă de droguri
Neomicină, colestiramină, antiacide, etanol, ingestie cronică de laxative, biguanide
"Malabsorbția" hiperabsorbtivă
Hemocromatoză, hipervitaminoză D
Hiperoxalurie enterică

Digestia inadecvată

Hrana ingerată trebuie fărâmițată în vederea absorbției care va avea loc la nivelul mucoasei intestinale. Digestia este realizată, în general, sub acțiunea enzimelor pancreatice secretate în lumenul intestinal. O importanță deosebită au lipaza, colipaza şi proteazele, în special tripsina. Bolile cronice ale pancreasului, cum ar fi pancreatita cronică sau fibroza chistică, pot conduce la malabsorbție din cauza maldigestiei. Chiar în sindromul Zollinger-Ellison pH-ul duodenal poate fi suficient de scăzut pentru a afecta activitatea lipazei, producând malabsorbția grăsimilor.

Pentru ca enzimele pancreatice să digere grăsimile este necesară o concentrație adecvată intraluminal a sărurilor biliare pentru a solubiliza grăsimile neutre. Deficitul sărurilor biliare poate fi produs de (1) scăderea sintezei hepatice şi transportului, deşi această cauză este rară; (2) colestază (ciroză biliară); (3) deconjugarea sărurilor biliare datorită proliferării bacteriene; sau (4) afectarea reabsorbției ileale, datorită afecțiunilor ileale sau intervențiilor chirurgicale.

În plus față de tulburările digestiei asociate cu enzimele pancreatice sau cu sărurile biliare, pot apare în egală măsură defecte înalt specifice ale digestiei. Digestia şi absorbția lactozei, glucidul predominant din lapte, depinde de un aport adecvat al enzimei lactază. Insuficiența absorbției lactozei ingerate conduce la flatulență, distensie, crampe şi diaree. Intoleranța la lactoză a adultului poate fi ereditară, ca în cazul negrilor africani sau al asiaticilor, sau poate fi secundară oricărui tip de leziune difuză a mucoasei; acestea includ boala celiacă şi gastroenterita virală.

Absorbția inadecvată

În această situație, produsele alimentare sunt complet digerate, dar nu sunt absorbite adecvat. Aceasta rezultă dintr-o scădere cantitativă a suprafeței absorbtive, altfel normală. Cel mai simplu exemplu este sindromul de intestin scurt, datorat rezecției chirurgicale a celei mai mari părți din intestinul subțire. Absorbția inadecvată survine cel mai frecvent după infarct mezenteric, boală Crohn sau bypass chirurgical pentru obezitate morbidă.

Este posibil, de asemenea, ca suprafața absorbtivă să aibă dimensiuni normale, dar să nu funcționeze normal. Această problemă apare frecvent în interiorul celulei mucoasei şi poate fi înalt specifică, datorită unui defect genetic. Exemple de defecte absorbtive selective sunt cistinuria, boala Hartnup pentru anumiți aminoacizi şi abetalipoproteinemia, care conduc la malabsorbția grăsimilor datorită sintezei intracelulare defectuoasă de apolipoproteine. Defecte selective pot fi de asemenea dobândite, cum ar fi reducerea absorbției calciului în absența 1,25-dihidroxicolecalciferolului în cantități adecvate sau scăderea producției lactazei datorită gastroenteritei. Mai frecvent malasorbția este întâlnită în procesele patologice difuze, care implică mucoasa sau submucoasa intestinului subțire. Au fost identificate mai multe cauze de leziune difuză, deşi, în multe cazuri, mecanismele sunt complicate sau nedefinite.

Leziunile imunologice sau alergice

Enteropatia sensibilă la gluten (sprue celiac) şi afecțiunea rară denumită gastroenterită cu eozinofile, predomină în această categorie.

Infecții şi infestări

Boala Whipple este o afecțiune sistemică, produsă de o bacterie care a fost identificată recent ca fiind o actinomicetă – *Tropheryma whippelii*. Această afecțiune este marcată de o dramatică malabsorbție şi de placarea submucoasei intestinului subțire cu macrofage care se colorează pozitiv cu acid periodic – Schiff (PAS). Pacienții cu această afecțiune pot avea o prezentare complexă, care include febră, adenopatii, modificări ale pigmentării , artralgii şi manifestări neurologice severe ocazional. Boala Whipple este rară, dar este potențial curabilă. Infestarea cu *Giardia lamblia* poate

produce, de asemenea, malabsorbție; cu toate acestea, prezentarea sa caracteristică este dominată de crampe, flatulență și diaree. Sindroamele de proliferare bacteriană pot produce, de asemenea, lezare difuză a mucoasei.

Boli infiltrative

Mucoasa și/sau submucoasa pot fi infiltrate într-un grad suficient pentru a afecta absorbția. Exemplele includ limfomul intestinal, amiloidoza și mastocitoza.

Fibroza

Peretele intestinal poate fi îngroșat în fibroze, cum ar fi sclerodermia și leziunile produse de iradiere. Cauza malabsorbției în aceste situații este complexă, dar poate rezulta parțial din tulburarea motilității, care conduce la proliferare bacteriană.

Obstrucția limfatică

Leziunile obstructive ale limfaticelor mezenterice pot afecta absorbția grăsimilor. Aceasta poate contribui la apariția sindroamelor de malabsorbție din limfonul intestinal difuz, fiind, de asemenea întâlnită în boala Whipple și în limfangiectazia congenitală. În general, limfangiectazia este mai probabil să se prezinte ca o enteropatie pierzătoare de proteine cu hipoalbuminemie secundară.

Mecanisme multiple

Procesele digestive și absorbtive fiind complexe și întrepătrunse, pot fi afectate în multe situații. De exemplu, gastrectomia subtotală cu o gastroenteroanastomoză tip Billroth II poate conduce la un grad modest de malabsorbție. Această problemă este produsă de evacuarea gastrică și de tranzitul intestinal rapide, conducând la amestecul inadecvat de secreții pancreatice și biliare din ansa oarbă duodenală. Deoarece alimentele nu trec prin duodenul proximal, eliberarea secretinei și colecistokininei este diminuată, iar proliferarea bacteriană poate apare în ansa duodenală oarbă aferentă. Proliferarea bacteriană poate determina deconjugarea sărurilor biliare și poate leza de asemenea epiteliul intestinal. Toate aceste fapte, izolate sau în ansamblu, pot conduce la starea de malabsorbție. Diabetul zaharat poate cauza, de asemenea, defecte multiple, datorită deficienței exocrine a pancreasului sau tulburărilor de motilitate care pot surveni în intestinul subțire, producând proliferare bacteriană prin stază.

Malabsorbția indusă de droguri

Drogurile pot induce malabsorbția substanțelor specifice. Câteva dintre acestea sunt enumerate în tabelul 32-4.

TABELUL 32- 4 Câteva defecte ale absorbției induse de droguri

Drogul	Substanța malabsorbită
Etanol	Folați, vitamina B12
Antiacide	Fosfați
Fenitoină	Folați
Neomicină	Acizi grași, vitamina B12
Colestiramină	Acizi biliari, tiroxină
Tetraciclină	Fier

"Malabsorbția" hiperabsorbtivă

Malabsorbția este privită în mod normal ca deficit de absorbție, dar există și afecțiuni în care se absorb prea multe substanțe nutritive. De exemplu, hemocromatoza este o afecțiune genetică ce conduce la hiperabsorbția fierului, iar hipervitaminoza D determină absorbția excesivă a calciului. Hiperoxaluria enterică este o afecțiune dobândită asociată cu absorbția oxalatului în exces, produsă de grăsimi și de malabsorbția calciului

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE MALABSORBȚIEI

Prezentarea clinică a numărului mare de afecțiuni enumerate în Tabelul 32-3 este variată. Unele dintre aceste afecțiuni se prezintă cu trăsături care par să nu aibă legătură cu malabsorbția; altele se prezintă în moduri înalt specifice, cum ar fi anemia pernicioasă cu malabsorbția selectivă a vitaminei B12 sau rahitismul, datorită absorbției diminuate a calciului. Această discuție scurtă se focalizează pe semnele și simptomele malabsorbției, în special ale malabsorbției grăsimilor.

Manifestările precoce

Manifestările precoce ale malabsorbției sunt dificil de detectat de medic și de pacient. Poate surveni o modificare a obiceiurilor intestinale; pacientul poate comunica producerea unor scaune masive cu grăsime vizibilă, care poate fi greu dizolvabilă. Mai frecvent, pacientul suferă de scădere în greutate, oboseală, depresie și balonare. Nicturia poate fi produsă de reabsorbția nocturnă a lichidelor intestinale.

Manifestările tardive

Manifestările tardive majore ale malabsorbției sunt rezumate în tabelul 32-5. Ele sunt, în general, legate de deficitele nutriționale secundare malabsorbției. Acești pacienți apar adesea caşectici, datorită masei musculare diminuate , dar ei pot avea distensie abdominală, cu zgomote intestinale active. Tensiunea arterială tinde să fie scăzută, iar pacientul poate prezenta hiperpigmentare cutanată. Durerea abdominală este infrecventă, cu excepția afecțiunilor specifice cauzatoare ale malabsorbției, care pot provoca durere, cum sunt pancreatita cronică sau limfomul intestinal. În acest stadiu tardiv,

TABELUL 32- 5 Corelația datelor în maldigestie şi malabsorbție

Date clinice	Date de laborator	Fiziopatologie
Edeme masive	↓ Albuminei serice	↑ Pierderii de albumină (intestin), ↓ ingestiei de proteine, ↓ absorbției de proteine
Scăderea în greutate, scaune masive grăsoase	↑ Excreției grăsimii fecale, ↓ carotenului seric	↓ Ingestiei şi absorbției grăsimilor, CHO, proteinelor
Parastezii, tetanie	↓ Ca^{2+} seric, ↑ fosfatazei alcaline, ↓ mineralizării osoase (Rx), ↓ Mg^{2+} seric	↓ Absorbției Ca^{2+}, vitaminei D, Mg^{2+}
Echimoze, peteşii, hematurie	↑ Timpului de protrombină	↓ Absorbției vitaminei K
Anemie	Macrocitoză, ↓ vitaminei B_{12} serice, ↓ absorbției vitaminei B_{12} şi/sau acid folic, microcitoză, hipocromie, ↓ fierului seric, absența fierului în măduvă	↓ Absorbției vitaminei B_{12} şi/sau acid folic, ↓ absorbției fierului
Glosită	↓ Vitaminei B_{12} serice, a acidului folic	
Distensie abdominală, borborigme, flatulență, scaune apoase	↓ Absorbției xilozei, ↓ Dizaharidazelor în biopsia intestinală, nivelele lichidelor, intestin subțire (Rx)	↓ Absorbției viteminelor B ↓ Hidroxilazei dizaharidelor şi ↓ absorbției monozaharidelor şi aminoacizilor

CHO= Carbohidrat, După Gray GM: Maldigestie şi malabsorbție: Manifestări clinice şi diagnostic specific. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease, 3d ed., Philadelphia, WB Saunders, 1983, p 230

diagnosticul clinic este mult mai uşor, dar determinarea cauzei specifice a malabsorbției poate fi dificilă.

TESTE CLINICE PENTRU DIGESTIE ŞI MALABSORBȚIE

Multe teste sunt disponibile în ajutorul diagnosticului maldigestiei şi malabsorbției. Urmează o discuție scurtă asupra mai multor teste folositoare.

Analiza grăsimilor fecale

Identificarea steatoreei (grăsime în fecale) este esențială în orice evaluare a maldigestiei sau malabsorbției. Cel mai simplu test pentru detectarea grăsimilor în fecale este frotiul colorat Sudan III. Acest test este calitativ folositor, dar nu are capacitatea aprecierii cantitative. Standardul "de aur" constă în măsurarea cantitativă a grăsimilor totale într-o probă de scaun de 3 zile, în timp ce pacientul este pe o dietă constând în 80 până la 100 g de grăsime pe zi. Excreția normală de grăsime trebuie să fie mai puțin de 6g/zi şi este de obicei sub 2,5 g. Valorile mai mari de 6g/zi indică în mod clar steatoree (malabsorbția grăsimilor), dar nu ajută la identificarea patogenezei steatoreei.

Testele funcției exocrine pancreatice

Unele dintre testele funcției exocrine pancreatice sunt descrise în Capitolul 38. Prin testul la bentiromidă se determină scindarea unui peptid sintetic administrat oral de chimotripsina pancreatică. Excreția în timp de 6 ore a mai puțin de 50% dintr-o doză de 500 mg de bentiromidă sub forma arilaminelor urinare este diagnostică pentru insuficiența pancreatică exocrină. Afectarea pancreatică poate fi de asemenea suspectată când se observă calcificare difuză în regiunea pancreasului pe radiografiile abdominale simple sau pe CT. Se află în curs de evaluare un nou test prin care se măsoară chimotripsina în scaun.

Testele pentru absorbția – excreția xilozei

Capacitatea mucoasei de a absorbi glucidele poate fi evaluată prin absorbția D-xilozei. D-xiloza este un glucid cu 5 atomi de carbon, slab metabolizat, care este bine absorbit în intestin, dar care nu este degradat sau concentrat în vreun țesut şi este excretat în cantitate mare în urină. Testul se efectuează prin ingerarea de către pacient a 25 g de D-xiloză, urmată de colectarea urinii timp de 5 ore după aceea. Subiecții normali excretă peste 4,5 g de D-xiloză în decurs de 5 ore, dar această valoare normală poate fi redusă întrucâtva cu vârsta, alterarea funcției renale, prezența edemelor importante sau a ascitei şi prin proliferarea bacteriană. La pacienții care au proliferare bacteriană, testul la D-xiloză trebuie să revină la normal odată cu folosirea antibioticelor.

Studii radiologice

În malabsorbție studiile radiologice ale stomacului şi intestinului subțire sunt nespecifice, deşi pot fi observate îngroşarea pliurilor mucoasei, dilatația moderată a lumenului intestinal şi uneori aglomerarea şi segmentarea bariului cu aspect de mulaj. În situații rare, radiografiile cu bariu pot oferi un diagnostic definitiv, prin identificarea unei "anse oarbe", a unui diverticul sau a unei fistule neaşteptate.

Biopsia intestinului subțire (jejunală)

Biopsia mucoasei intestinului subțire este adesea necesară

pentru a identifica defectele mucoasei care conduc la sindromul de malabsorbție. Utilitatea acestei proceduri este rezumată în Tabelul 32-6.

TABELUL 32- 6 Utilitatea biopsiei specimenelor de intestin subțire în malabsorbție

În scop diagnostic	
	Boala Whipple
	Amiloidoză
	Enterita eozinofilică
	Limfangiectazia
	Limfomul intestinal primar
	Giardioza
	Abetalipoproteinemia
	Agammaglobulinemia
	Mastocitoza
Anormală, dar nediagnostică	
	Sprue celiacă
	Scleroza sistemică
	Enterita de iradiere
	Sindromul de proliferare bacteriană
	Sprue tropicală
	Boala Crohn

Absorbția vitaminei B_{12} (Testul Schilling)

Vitamina B_{12} este absorbită printr-un proces complex. Inițial este conjugată cu proteinele factorului R din salivă, care sunt ulterior degradate în duoden sub influența tripsinei pancreatice. După eliberarea factorilor R, vitamina B_{12} este legată într-un complex cu factorul intrinsec, o proteină secretată de stomac. Complexul vitamina B_{12} – factor intrinsec traversează prin intestin și este absorbit de un receptor specific în ileonul distal. Defectele enzimelor pancreatice necesare în degradarea proteinelor R, secreția de factor intrinsec sau în absorbția ileală a complexelor vitamina B_{12} – factor intrinsec, pot conduce la deficiența de vitamina B_{12}. Testul Schilling precizează sursa malabsorbției. În stadiul 1 al testului Schilling pacientul ingeră vitamina B_{12} marcată radioactiv după o doză parenterală de 1 mg de vitamina B_{12}, pentru a preveni depozitarea intrahepatică, crescând astfel excreția trasorului. În stadiul 2 este administrată vitamina B_{12} plus factorul intrinsec. Stadiul 3 implică repetarea stadiului 1 după administrarea antibioticelor. Afecțiunile gastrice care conduc la producție inadecvată de factor intrinsec determină malabsorbția vitaminei B_{12} în toate stadiile testului Schilling, cu excepția stadiului 2, când se oferă factor intrinsec. Afecțiunile pancreasului care conduc la degradarea incompletă a factorilor R produc excreția scăzută a vitaminei B_{12} în stadiul 1, deoarece vitamina B_{12} se leagă deja de factorul intrinsec. Afectarea ileală care conduce la malabsorbția vitaminei B_{12} produce absorbție scăzută în toate cele trei stadii ale testului Schilling.

Testele respiratorii

Câteva teste detectează prezența compușilor produși de bacteriile intraluminale prin examinarea respirației. Testul ^{14}C-xiloză măsoară $^{14}CO_2$ produs în respirație la 30 și 60 de minute după ingestia glucidului radioactiv; este crescut în prezența proliferării bacteriene din intestinul subțire. Un test înrudit detectează hidrogenul liber din respirație după ingestia oricărui tip de glucide. Ingestia glucozei trebuie să conducă la producția H_2 pe calea fermentației, deoarece aceasta este pe deplin absorbită în intestinul subțire. În prezența proliferării bacteriene, hidrogenul din respirație tinde să crească precoce după ingestie. Acest test poate fi folosit de asemenea pentru a detecta sindroamele de maldigestie specifice carbohidraților, cum ar fi deficitul de sucrază sau de lactază, în care H_2 expirat este crescut după o doză de 50g de glucide. Creșterea hidrogenului în respirație apare în aceste cazuri după ce zahărul nedigerat ajunge în colon.

Teste diverse

Alte teste importante, dar nespecifice care pot oferi argumente pentru gradul și cauza malabsorbției includ greutatea corporeală, albumina serică, timpul de protrombină (evaluează indirect vitamina K), colesterolul, carotenii, acidul folic, calciul și magneziul. Aceste teste sunt folosite în special ca teste adjuvante și în scopul stabilirii severității malabsorbției, ajutând la diagnosticul diferențial.

ABORDAREA PACIENTULUI CU SUSPICIUNE DE MALDIGESTIE ȘI/SAU MALABSORBȚIE

Din cauza numărului mare de teste diagnostice, este necesar un algoritm rațional pentru folosirea diverselor teste (Fig.32-3). Cel mai bun test pentru malabsorbția grăsimilor este analiza grăsimilor fecale pe durata a 72 de ore; cu toate acestea, acest test este dificil de obținut în practică, astfel încât poate fi necesar să se stabilească steatoreea pe baza examinării calitative a grăsimilor în scaun și a carotenului seric.

Dacă grăsimea în scaun este normală, pacientul poate prezenta anomalii selective ale absorbției unui carbohidrat specific. Această situație trebuie suspectată dacă simptomele sunt mai ales sub formă de crampe, flatulență și diaree. Cea mai frecventă cauză a malabsorbției carbohidraților este intoleranța la lactoză; testele specifice includ testele de toleranță orală, dar măsurarea hidrogenului în respirație este mai sensibilă și mai specifică. Un hiatus osmotic în materiile fecale sugerează o cauză osmotică pentru diaree, datorită acizilor grași cu lanț scurt sau carbohidraților. Diferența osmotică se calculează prin următoarea formulă: osmolaritatea plasmatică $^{-}2 \times (Na^{+} + K^{+}) \times$ (sodiu fecal + potasiu fecal). Diferența osmotică nu se calculează prin măsurarea osmolarității în scaun, deoarece: (1) aceasta crește cu timpul în specimenul din container; (2) osmolaritatea adevărată este egală cu osmolaritatea serică, deoarece colonul nu poate menține un gradient pentru concentrația apei.

Când malabsorbția grăsimilor este demonstrată (>6 g/24/h sau creșterea calitativă a grăsimilor în scaun și scăderea carotenului seric), trebuie efectuat în continuare un test de absorbție – excreție la xiloză. Un test normal la xiloză exclude afectarea difuză a mucoasei și sugerează că

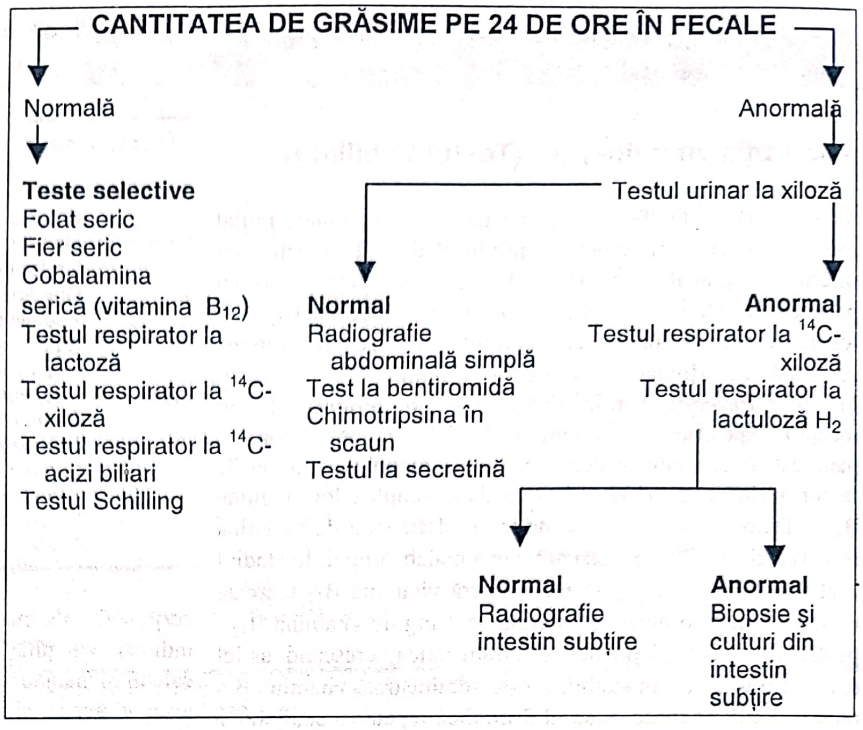


Figura 32-3
Abordarea pacientului cu suspiciune de maldigestie sau malabsorbție (Adaptat după Toskes PP: Malabsorption: *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr [eds]: Cecil Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 740.)

tulburarea pacientului este digestivă, cum ar fi deficit pancreatic sau de săruri biliare. Trebuie efectuate ulterior teste specifice pentru insuficiența pancreatică. Acestea pot include radiografii abdominale simple, testul la bentiromidă, testul la secretină sau chimotripsina în scaun.

Dacă excreția urinară a xilozei este anormală, poate fi folosit testul respirator cu hidrogen pentru a diagnostica proliferarea bacteriană, folosind glucoză. Dacă proliferarea bacteriană nu este prezentă trebuie efectuată biopsia mucoasei. Radiografiile intestinului subțire pot fi de asemenea folositoare.

Majoritatea cazurilor de malabsorbție pot fi diagnosticate prin combinații adecvate ale testelor de mai sus. Ocazional, trebuie instituite trialuri clinice pentru situațiile tratabile, cum ar fi dieta fără gluten pentru boala celiacă, înlocuirea enzimelor pancreatice pentru funcția exocrină pancreatică, metronidazol pentru infecția cu Giardia lamblia sau antibiotice cu spectru larg în suspiciunea de proliferare bacteriană.

Dacă excreția urinară a xilozei este anormală, poate fi folosit testul respirator cu hidrogen pentru a diagnostica proliferarea bacteriană, folosind glucoză. Dacă proliferarea bacteriană nu este prezentă trebuie efectuată biopsia mucoasei. Radiografiile intestinului subțire pot fi de asemenea folositoare.

Majoritatea cazurilor de malabsorbție pot fi diagnosticate prin combinații adecvate ale testelor de mai sus. Ocazional, trebuie instituite trialuri clinice pentru situațiile tratabile, cum ar fi dieta fără gluten pentru boala celiacă, înlocuirea enzimelor pancreatice pentru funcția exocrină pancreatică, metronidazol pentru infecția cu Giardia lamblia sau antibiotice cu spectru larg în suspiciunea de proliferare bacteriană.

TRATAMENT

Tratamentul malabsorbției este prea complex pentru a fi complet acoperit aici. Diversele tratamente includ: antagoniștii de receptor H_2 sau inhibitorii de H^+- K^+-ATPază pentru gastrinom; folosirea zilnică a enzimelor pancreatice; antibiotice pentru proliferarea bacteriană sau pentru boala Whipple; un regim fără gluten pentru sprue celiacă; folosirea acizilor graşi cu lanț mediu, care sunt mai uşor absorbiți; repararea chirurgicală a obstrucției intestinale sau biliare; repararea anselor oarbe sau a fistulelor; chimioterapie pentru limfom. Poate fi de asemenea necesară terapia de substituție pentru pierderea substanțelor nutritive specifice sau a vitaminelor. În situația sindromului de intestin scurt, nutriția parenterală totală poate fi singura opțiune de tratament practicabilă.

AFECȚIUNI ASOCIATE

Un număr mare de condiții patogene pot conduce la malabsorbția substanțelor nutritive.

Exemple din aceste situații sunt enumerate în tabelul 32-3. Două dintre aceste situații, sprue celiacă şi sindromul de proliferare bacteriană sunt discutate în această secțiune. Alte câteva afecțiuni specifice sunt discutate în altă parte în această carte, referințele fiind în apendix.

Sprue celiacă (Enteropatia sensibilă la gluten, Sprue nontropical)

Sprue celiacă este o afecțiune familială cronică asociată cu sensibilitate la alimentația care conține gluten, pe toată durata

vieții. Glutenul este un complex de proteine care se găsesc în grâu şi produşi din grâu. La aceşti pacienți se constată lezarea difuză a mucoasei după ingestia de gluten. Leziunea produce turtirea vililor, conducând la o scădere semnificativă a suprafeței absorbtive intestinale. Criptele sunt hiperplazice, iar limfocitele infiltrează lamina proprie.

Patogeneză

Mecanismul prin care glutenul produce leziunea nu este cunoscut exact, dar pare să aibă origine imunologică. Sprue celiacă este asociată cu antigenele leucocitare umane HLA-B8 şi HLA-Dw3, sugerând o legătură cu cromozomul 6, ceea ce susține ipoteza imunologică. Aproape 10% dintre rudele pacienților cu sprue celiacă au această afecțiune. O altă ipoteză sugerează că hidroliza incompletă a peptidelor din gluten conduce la apariția de produşi intermediari toxici care lezează direct epiteliul intestinal. Deşi nu se cunoaşte cauza, este clar că leziunea este produsă local, deoarece intestinul se poate reface pe deplin după îndepărtarea glutenului; sindromul reapare prompt după reintroducerea glutenului. De aceea, patogeneza malabsorbției este o anomalie difuză a mucoasei. Această pierdere a mucoasei funcționale poate determina, de asemenea, o secreție redusă de colecistokinină şi secretină, care exacerbează malabsorbția prin diminuarea funcțiilor pancreatică şi biliară.

Semne şi simptome

Semnele şi simptomele bolii celiace (celiakie) sunt în esență aceleaşi ca în celelalte sindroame de malabsorbție. Ele sunt adesea mai severe în copilărie şi diminuează la adolescență şi maturitate.

Simptomele gastro-intestinale (GI) pot fi foarte uşoare, dar pacientul poate avea anemie severă datorită deficitului de fier. Au fost observate de asemenea boli metabolice osoase (tulburări ale metabolismului oaselor) datorită malabsorbției calciului.

Diagnostic

Pacienții cu boală celiacă prezintă de obicei malabsorbția grăsimilor, test la xiloză modificat şi modificări ale mucoasei intestinului subțire. Testul Schilling este de regulă normal dar dacă afecțiunea se extinde la ileon aceasta poate fi deasemenea anormal. Biopsia jejunală sugerează diagnosticul, dar răspunsul la dieta fără gluten îl certifică.

Tratament şi prognostic

Tratamentul constă în dietă strictă fără gluten o perioadă lungă de timp. Amidonul alimentar din grâu, orz şi ovăz se înlocuieşte cu cel din porumb şi produse de orez. Răspunsul clinic de obicei apare după câteva săptămâni, dar poate apare şi după câteva luni. Reapariția simptomelor are loc chiar din primele zile ale reinstituirii dietei normale.

Prognosticul pe termen lung al acestui sindrom este excelent, deşi s-a constatat o mică creştere a incidenței limfoamelor non-Hodkiniene la maturitate, la cei cu acest sindrom.

Sindromul de proliferarare bacteriană

Intestinul subțire conține în mod normal mai puțin de 10^4 colonii bacteriene/ml de fluid, fiind considerat steril ca rezultat al motilității intestinale, acidului gastric şi imunoglobulinelor intestinale. Proliferarea bacteriană în intestinul subțire produce malabsorbție frecvent . Acest lucru se poate datora scăderii motilității, anselor oarbe chirurgicale sau scăderii secreției de suc gastric.

Patogenie

Malabsorbția observată în sindromul de proliferare bacteriană este rezultatul a 3 mecanisme: (1) deconjugarea sărurilor biliare determină deficiențe de formare ale miceliilor; (2) afectarea parcelară a celulelor mucoasei datorită bacteriilor sau produşilor acestora; (3) utilizarea substanțelor nutritive de către bacterii, cel mai bine evidențiată pentru vitamina B_{12}.

Condiții asociate sindromului de proliferare bacteriană

Un număr mare de perturbări este asociat acestui sindrom. Acestea includ modificări structurale macroscopice cum ar fi diverticuli, fistule, anse oarbe, stricturi, obstrucție, precum şi boli care afectează motilitatea intestinală, cele mai frecvente fiind diabetul, amiloidoza, scleroza sistemică progresivă şi pseudoobstrucția intestinală. Sindromul de exacerbare bacteriană a fost observat şi în insuficiența pancreatică şi hipogammaglobulinemie.

Lezarea chirurgicală a valvei ileo-cecale conduce la refluxul conținutului colonic şi poate predispune de asemenea la proliferare bacteriană în intestinul subțire.

Diagnostic

În figura 32-3 este arătată o abordare a pacienților cu malabsorbție. Când se suspectează sindromul de proliferare bacteriană pe baza testului la D-xiloză modificat, un diagnostic definitiv se obține prin efectuarea testului respirator la C^{14} -xiloză, lactuloză sau glucoză (test pe bază de hidrogen). Alte abordări includ: (1) testul Schilling trifazic pozitiv; (2) cultură directă a lichidului jejunal (de regulă > 10^7 colonii/ml cu o floră mixtă este necesară pentru diagnosticul de proliferare bacteriană); (3) un test terapeutic de 10-14 zile de terapie cu un antibiotic cu spectru larg.

Tratament

Tratamentul depinde de etiologia sindromului de proliferare bacteriană. Intervenția chirurgicală poate fi indicată pentru modificările structurale. De regulă pacienții sunt tratați pe o perioadă neprecizată cu antibiotice, intermitent,cum ar fi metronidazol, trimetoprim – sulfametioxazol şi tetracicline. Pot fi necesare cefalosporine în combinație cu metronidazol, iar în cazurile grave este necesară nutriția parenterală totală.

BIBLIOGRAFIE

Toskes PP: Malabsorption. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 687-698.

Wright TL, Heyworth MF: Maldigestion and malabsorbtion. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointetinal Disease. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 263-282.

D. DIAREA

DEFINIȚIE

Diarea este definită ca o creştere a greutății scaunului (>200 g/zi) care poate fi asociată cu creşterea fluidității şi frecvenței scaunului, disconfort perianal, necesitate imperioasă de defecație cu sau fără incontinență de fecale. Această secțiune prezintă transportul normal de apă şi electroliți în intestin, fiziopatologia şi evaluarea diareei. Alte entități clinice specifice au fost deja discutate în secțiunea C şi vor fi mai departe discutate în capitolul 36. Capitolul 103 cuprinde cauzele infecțioase.

FIZIOLOGIA INTESTINALĂ NORMALĂ

Intestinul conține în mod normal 10 l/zi de fluid, 1,5 – 2 l rezultați din ingestie de lichide şi alimente şi restul din secrețiile salivară, gastrică, biliară, pancreatică şi a intestinului subțire. Intestinul subțire absoarbe tot, în afară de 1 l din acest fluid, colonul absoarbe restul, determinând un debit fecal de 100-150 ml/zi.

Mecanismele care controlează absorbția lichidelor şi electroliților sunt diferite în diversele regiuni ale intestinului. Cu toate acestea un singur principiu general guvernează întregul proces de absorbție: electroliții sunt absorbiți prin mecanisme specifice, iar apa îi urmează pasiv. Sursa de energie pentru transportul majorității electroliților intestinali este gradientul de sodiu generat de ATP – aza pompa (Na^+/K^+) aflată pe suprafața bazolaterală. Acest gradient este forța conducătoare a transportului de protoni, clorură de sodiu, glucoză, aminoacizi şi acizi biliari prin membranele celulare. Transportul bicarbonatului determină şi reglează mediul relativ alcalin din conținutul ileal şi colonic, la fel ca şi fluidul adiacent enterocitelor sau aflat în stratul submucos. Lichidele jejunal şi ileal au de regulă următoarele concentrații electrolitice: Na^+, 140 mM; K^+, 6 mM, Cl^-, 100 mM şi HCO_3, 30 mM.

Transportul colonic de substanțe se reduce la cel al electroliților şi are loc printr-un mecanism diferit de cel al intestinului subțire. Colonul are un canal specific de sodiu care generează un potențial electric prin peretele colonic şi conduce secreția de clor şi potasiu, determinând concentrația mare de potasiu observată în conținutul colonic. Acizii organici produşi de bacteriile din colon pot reacționa cu bicarbonatul şi pot produce anioni organici pentru electroliți şi CO_2. Astfel, fluidul din colon are concentrații diferite față de cele subliniate mai sus pentru intestinul subțire: Na^+, 40mM; K^+, 90Mm; Cl^-, 15 mM; HCO_2^-, 30 mM; şi anioni organici, 85 mM.

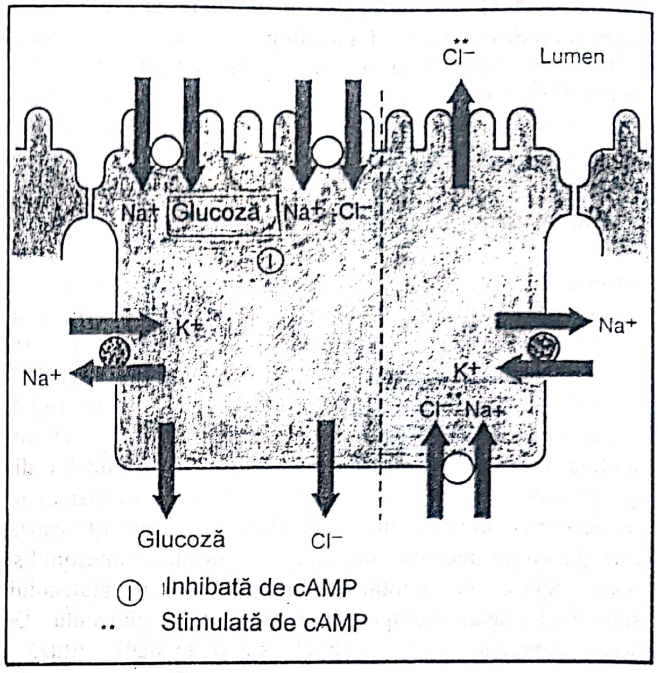


Figura 32-4
Reprezentarea schematică a mecanismelor de transport al electroliților şi glucozei în intestinul subțire. Mecanismele absorbtive (prezentate în stânga) şi mecanismele secretorii (dreapta) sunt conduse de ATP – aza Na^+/K^+ (figurată cu cerc). AMP ciclic produce diaree secretorie atât prin inhibiția absorbției, cât şi prin stimularea secreției de sodiu şi clor. Absorbția cuplată a sodiului şi glucozei nu este afectată aceasta fiind baza formulei de rehidratare orală, frecventă cAMP = adenozin monofosfat ciclic.

Atât intestinul subțire, cât şi colonul sunt capabile de a secreta electroliți în apă. În intestinul subțire, celulele criptice sunt responsabile de cea mai mare parte a secreției. Acestea par să folosească intrarea cuplată cu sodiu a anionilor de clor prin membrana bazolaterală pentru a susține secreția de clor prin membrana celulară luminală. Sodiul şi apa urmează pasiv clorul, datorită gradienților electric şi osmotic (figura 32-4). Colonocitele, probabil secretă clor printr-un mecanism asemănător în care absorbția de clor prin membrana bazolaterală este cuplată cu intrarea de sodiu şi potasiu.

Mişcarea apei prin membranele intestinale este pasivă, dar prodigioasă. Absorbția de apă este legată de absorbția electroliților şi de aceea, prezența oricăror electroliți osmotic activi cum ar fi magneziu, fosfați, sulfați sau carbohidrați neabsorbabili, împiedică absorbția de apă sau conduce la secreția apei.

CLASIFICARE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Oricare din următoarele anomalii pot provoca diaree: (1) scăderea absorbției normale de electroliți în apă; (2)creşterea secreției de electroliți implicînd şi secreția de apă în lumenul intestinal; (3) prezența în lumenul intestinal a soluțiilor slab absorbabile, osmotic active; (4) creşterea motilității intestinale; (5) boli inflamatorii care produc mucus, puroi sau sânge (tabelul 32-7).

TABELUL 32- 7 Clasificarea diareei*

Tip	Mecanism	Exemple	Caracteristici
1. Secretorie	Creşte secreţia şi/sau scade absorbţia de Na^+ şi Cl^-	Holera Tumori secretante de VIP Enteropatia sărurilor biliare Diareea indusă de acizi graşi	Volum mare, diaree apoasă Fără sânge sau puroi Fără diferenţă de electroliţi Răspuns slab sau absent la foame
2. Osmotică	Molecule neabsorbabile în lumenul intestinal	Intoleranţă la lactoză (deficit de lactază) Malabsorbţie generalizată (în special la carbohidraţi). Laxative cu Mg^{2+}	Se ameliorează după foame Scaune apoase fără sânge, sau puroi Fecalele pot conţine globule de grăsime sau fibre de carne şi pot avea o diferenţă crescută de ioni
3. Inflamatorie	Distrugerea mucoasei Absorbţie inadecvată Eliminare de sânge mucus	Colită ulcerativă Shigelloză Amoebiază	Scaune mici şi frecvente, cu sânge şi puroi Febră
4. Scăderea suprafeţei de absorbţie	Reabsorbţie inadecvată de electroliţi	Rezecţii intestinale Fistule enterice	Variabile
5. Tulburări de motilitate	Creşterea motilităţii cu scăderea timpului de absorbţie a electroliţilor şi/sau substanţelor nutritive	Hipertiroidism Sindrom de intestin iritabil	Variabile
	Scăderea motilităţii şi exacerbare bacteriană	Sclerodermie Diareea diabetică	Malabsorbţia

VIP =Vasoactive intestinal polypeptide

* Diareea, este în multe situaţii, datorată unei combinaţii de mecanisme. Diareea din malabsorbţia generalizată, de exemplu, este atribuită diareei osmotice şi secretorii, ca şi scăderii suprafeţei de absorbţie.

Diarea secretorie

Diarea secretorie se datorează deobicei anomaliilor atât în absorbţie cât şi în secreţia electroliţilor. Holera este boala prototip, caracterizată prin diaree secretorie. Bacilul holerei se ataşează de suprafaţa enterocitelor şi elaborează o serie de toxine. Toxina majoră holerică se leagă de un glicolipid de pe suprafaţa celulei. Această interacţiune conduce la activarea ireversibilă a guanozin trifosfatului (GTP) , legate de proteine (proteina G) stimulând adenilat ciclaza ceea ce duce la formarea de AMP ciclic (adenozin fosfat ciclic). Creşterea AMPc intracelular are două efecte separate, ambele producând diaree. În primul rând este inhibat cotransportorul Na^+/Cl^- ,blocând absorbţia de NaCl. În al doilea rând activează canalul de clor, favorizând secreţia masivă de Cl^-. Toate aceste modificări se produc fără lezarea fizică a celulei. Holera, prin toxina sa, induce modificări specifice aşa încât celula poate absorbi încă sodiu în cantitate mare dacă este cuplat cu absorbţia de glucoză. În consecinţă, holera şi toate celelalte diarei secretorii sunt cel mai bine tratate cu soluţii orale conţinând sodiu şi glucoză.

Diarea secretorie are şi alte cauze, dar cele mai multe sunt insuficient înţelese. Creşterea guanosin monofosfatului ciclic (cCMP) sau a calciului intracelular poate, de asemenea, conduce la secreţie. Bolile intestinului subţire care produc atrofie viloasă, cum ar fi celiakia, sunt adesea asociate cu anomalii de secreţie ale electroliţilor. Probabil, aceasta se datorează suprafeţei inadecvate de absorbţie, faţă de secreţia criptică normală. Disfuncţiile asociate cu malabsorbţia, în diareile osmotice sunt uneori însoţite de componente secretorii, dar mecanismul nu este bine cunoscut. Acizii biliari neabsorbabili şi acizii graşi pot stimula secreţia ionilor în colon, conducând la o diaree secretorie ce nu provine din intestinul subţire.

Diarea secretorie se prezintă frecvent ca o diaree masivă, apoasă, care continuă în ciuda nealimentaţiei. Deoarece diarea este în primul rînd formată din apă şi electroliţi, osmolaritatea fecală poate fi în întregime calculată prin măsurarea Na^+,K^+, Cl^- şi HCO_3^-, cu diferenţa dintre substanţele solubile fecale [osmolaritatea plasmatică -2(Na^++ K^+)]aproape de zero.

Diarea osmotică

Diarea osmotică este produsă de acumularea sau generarea de substanţe solubile slab absorbabile în lumenul intestinal. Diarea apare deoarece intestinul nu poate menţine un gradient hidric. Astfel, excesul de substanţe dizolvate în lumen determină pierderi de apă. Aceasta se poate produce

TABELUL 32- 8 Câteva cauze ale diareei osmotice

Deficite de dizaharidază
Malabsorbţie de glucoză-galactoză sau fructoză
Ingestia de lactuloză, manitol, sorbitol ("diarea gumei de mestecat")
Ingestia de sulfat, fosfat (laxative)
Ingestia de citrat de sodiu
Steatoreea (insuficienta pancreatică)
Malabsorbţie generalizată
Afectarea mucoasei intestinului subţire (boalaăceliacă)
Exacerbarea bacteriană (deconjugarea acizilor biliari, atrofie viloasă)

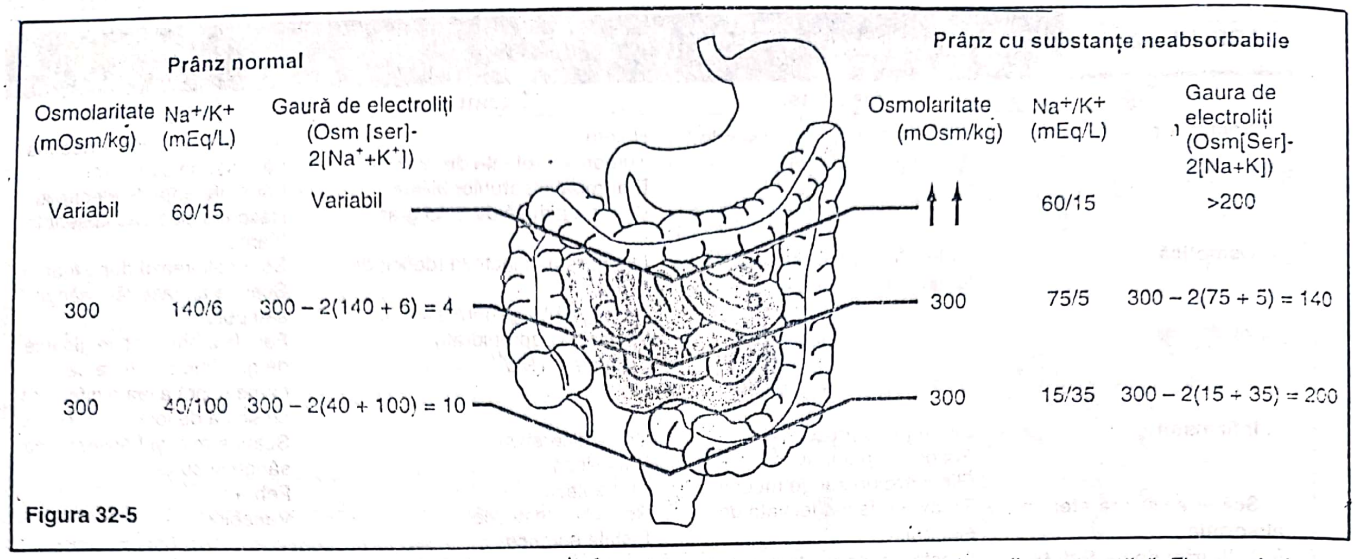


Figura 32-5

Schimbări în concentrația electroliților luminali în timpul unui prânz normal și al unui prânz care produce diaree osmotică. Fiecare rând de date arată o comparație între osmolaritate, concentrația sodiu/potasiu și diferențele de electroliți la un anumit nivel intestinal după, prânzuri normale (stânga) și după prânzuri producând diaree osmotică (dreapta). Observați că osmolaritatea conținutului luminal este egală cu cea a serului din intestinul subțire. Moleculele osmotic active determină trecerea apei în intestin, dar nu cresc osmolaritatea.

prin 3 mecanisme: (1) ingestia de substanțe solubile slab absorbabile, cum ar fi lactuloza, SO_4^{2-}, PO_4^{3-} sau Mg^{2+} ; (2) malabsorbție generalizată; (3) imposibilitatea de a absorbi o anumită componentă din dietă cum ar fi lactoza. Exemple de diaree osmotică sunt enumerate în Tabelul 32-8.

Diareea osmotică este complet prevenită prin lipsa alimentației. Moleculele osmotic active atrag apa, diluând astfel sodiul și potasiul (Fig. 32-5). Osmolaritatea fluidului din fecale este presupusă a fi egală cu osmolaritatea serului (290 mOsm/kg) deoarece colonul nu poate genera sau menține gradientul hidric. Diferența dintre osmolaritatea serului (calculată sau măsurată) și 2 ($Na^+ + K^+$) în scaun trebuie să fie mai mică de 10. Modificările electrolitice progresive din lumen din timpul procesării unei mese normale și din timpul unei mese destinată să producă diaree osmotică sunt prezentate în fig.32-5.

Tulburări ale motilității intestinale

Există trei tipuri de disfuncții ale motilității care pot determina diaree: (1) scăderea peristaltismului, având ca efect exacerbarea bacteriană (vezi secțiunea C a acestui capitol); (2) creșterea motilității intestinului subțire, conducând la malabsorbție și maldigestie; (3) golirea rapidă a colonului împiedicînd uscarea scaunului, asociată cu creșterea fluidității scaunului.Diarea datorată tulburărilor de motilitate poate fi asociată cu sindromul de intestin iritabil, sindroamele postgastrectomie și postvagotomie, nefropatia și enteropatia diabetice, scleroza sistemică progresivă și tireotoxicoza.

EVALUAREA DIAREEI

Ca toate celelalte probleme clinice, evaluarea diareei necesită o anamneză și un examen clinic detaliate, selecția și interpretarea prudentă a testelor de laborator.

TABELUL 32- 9 Teste care pot fi utile în evaluarea diareei

- Scaun
  - Consistență
  - Frecvență / 24 ore
  - Volum / 24 ore
  - Leucocite prin coloratia Wright
- Sânge
  - Coloratie Sudan pentru grăsimi
  - Cantitatea de grăsime/24 ore
  - NaOH pentru fenolftaleină și alte laxative
  - Culturi pentru patogenii intestinali
  - Ouă și paraziți
  - Toxina pentru *Clostridium difficile*
  - Osmolaritate
  - Na,K,Cl
  - pH
  - Substanțe reducătoare
  - Mg, SO_4,PO_4
- Rectoscopie
  - Aspectul mucoasei
  - Biopsie
- Sânge
  - Electroliți
  - Imunoglobuline, albumină
  - T_3,T_4
  - Serologia pentru amoeba
  - Folați, vitamina B_{12}
  - Ca,Mg,PO_4
  - Viteza de sedimentare a hematiilor
  - Numărul de eozinofile
- Teste speciale
  - Polipeptid vasoactiv intestinal
  - Calcitonină
  - Gastrină
  - Prostaglandine
  - Altele
- Analize gastrice
- Metode radiologice
  - Tract gastrointestinal superior, intestin subțire, clismă baritată
  - Ecografie abdominală , CT
  - Angiogramă abdominală
- Teste pentru intestin subțire
  - Aspirați (Oși P, numărarea coloniilor din cultură)
  - Biopsie
  - Test pentru dizaharidazele mucoasei
  - Testul de absorbție la D-xiloză
  - Testul Schilling cu factor intrinsec
  - Absorbția de acizi biliari C_{14}
  - Teste respiratorii pentru carbohidrați
- Funcția pancreatică exocrină
- Endoscopie superioară
- Colonoscopie
- Urină
  - Acid 5 hidroxindolacetic (5-HIAA)
  - Metanefrină, acid vanilmandelic (VMA)
  - NaOH (pentru fenolftalenă)
  - Metale grele, screening medicamentos
- Metode de perfuzie intestinală
- Cercetarea drogurilor
- Trialuri terapeutice

CT=Tomografie computerizată, GI= gastrointestinal, WBC= celule albe sanguine de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrintestinal Disease. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1043-1072.

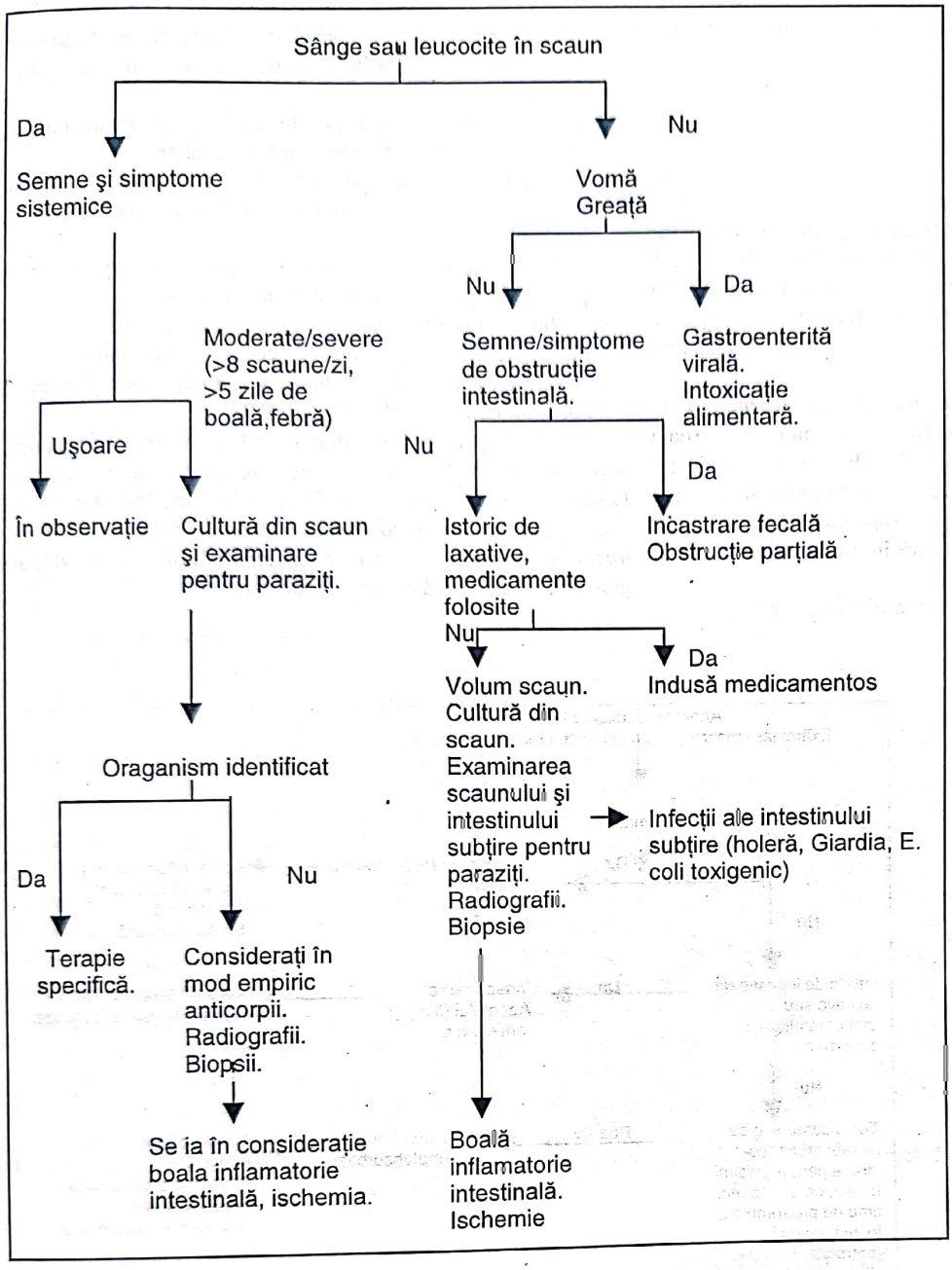


Figura 32-6

Evaluarea diareei acute

Anamneza sau examenul obiectiv

Descrierea pacientului sau mai bine observarea fecalelor de către medic oferă informații importante. Scaunele voluminoase sugerează ca sursă intestinul subțire sau colonul proximal, în timp ce scaunele reduse cantitativ şi imperioase sugerează boli ale colonului stâng sau rectului. Sângele în fecale sugerează lezarea mucoasei sau inflamație, în timp ce scaunele spumoase şi flatulente sugerează malabsorbția carbohidraților. Scaunele cu miros respingător, grăsoase, cu conținut vizibil grăsos sau uleios sunt rare dar indică steatoree severă. Este esențială obținerea informațiilor amănunțite privind medicamentele utilizate de pacient, în special cele fără prescripție medicală. Acestea pot fi antibiotice, antiacide, antihipertensive, tiroxină, digitale, propranolol, chinidină, colchicină, lactuloză, guma de mestecat fără zahăr, etanol şi în special laxative.

Este esențial să se determine de când există boala actuală, care este durata simptomelor, dacă simptomele au suferit modificări; istoricul chirurgical, simptomele sistemice; istoricul călătoriilor în țară şi străinătate; antecedentele heredo-colaterale şi orientarea sexuală.Diareile acute sunt, de obicei, produse de agenți infecțioşi sau toxine cum ar fi intoxicația alimentară cu stafilococ, în timp ce diareile cronice sunt neinfecțioase de regulă.

Examenul fizic poate conduce la diagnosticul de diaree. Semnele importante ce trebuie căutate includ scăderea în greutate, care sugerează malabsorbția; semne sistemice ale bolilor reumatice, cum ar fi febra sau artrita; adenopatii care pot sugera limfom; neuropatie; neuropatie vegetativă;

hipotensiune ortostatică (cu puls de 100) sau flush, observat în sindromul carcinoid malign.

Teste de laborator

Chiar atunci când cauza diareei este evidentă în urma examenului fizic şi anamnezei, testele de laborator pot fi utile în stabilirea fiziopatologiei bolii unui pacient. Tabelul 32-9 este un compediu de teste utile în evaluarea diareei, dar bineînțeles, numai un subset trebuie efectuat la un anumit pacient. Selectarea celui mai adecvat test este facilitată prin gruparea pacienților în categorii:

1. Diarea acută este de obicei asociată cu toxine ca în intoxicația alimentară, infecții, medicamente. Boala inflamatorie a intestinului (BII) şi ischemia intestinală nu sunt frecvent implicate în diarea acută. Aşa numita diaree a călătorului, de obicei apare după 2 săptămâni de la călătoria într-o zonă tropicală sau într-o țară în curs de dezvoltare şi este autolimitantă.
2. Diarea cronică se subdivide în mai multe categorii.
   a. Diarea secretorie, provocată de obicei de medicamente, hormoni, acizi biliari, acizi graşi sau de colita microscopică.
   b. Diarea osmotică, produsă în general de medicamente, laxative, malabsorbție sau gumă fără zahăr.
   c. Diarea inflamatorie, datorată colitei ischemice, infecțiilor parazitare, de ex.amoebiaza sau BII (colita ulcerativă, boala Crohn).
   d. Tulburări de motilitate, cum ar fi IBS, scleroza sistemică progresivă şi neuropatia autonomă din diabet.
   e. Tulburări datorită scăderii suprafeței de absorbție, ca cele observate în sindroamele diareice postchirurgicale.

Algoritmele generale de evaluare a diareei acute şi cronice sunt prezentate în figurile 32-6 şi 32-7.

La toți pacienții cu diaree trebuie examinat scaunul, pentru consistență, sânge şi leucocite prin coloraţia Wright. Leucocitele prezente în fecale în diareile acute indică prezența microorganismelor invazive cum ar fi *Shigella, Entamoeba histolitica, Campylobacter, Escherichia coli* şi, ocazional, gonococi sau colita asociată cu antibiotice.

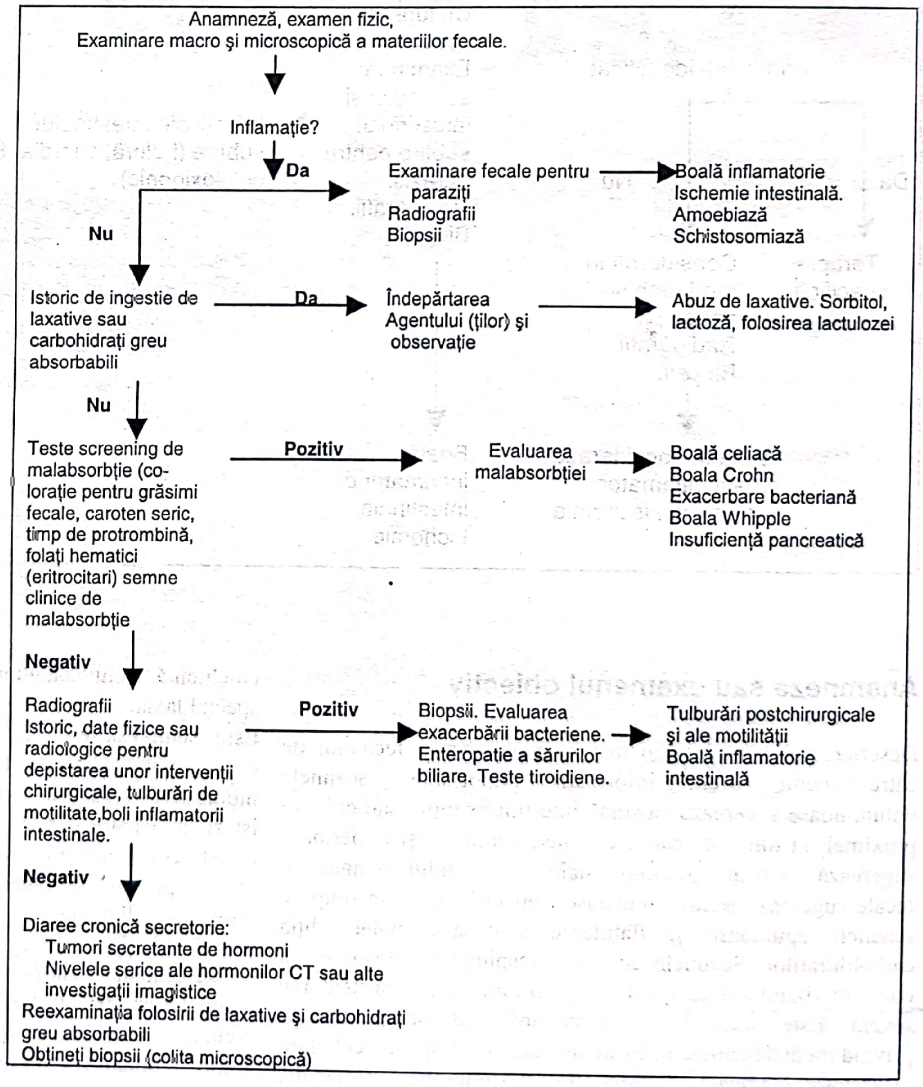


Figura 32-7

Evaluarea diareei cronice: CT-tomografie computerizată; RBC – hematii

La pacienții cu diaree cronică, leucocitele fecale sugerează: colită ulcerativă, boală Crohn sau ischemie. Diareea secretorie indusă de toxine, sindromul de malabsorbție, abuzul de laxative și giardiază nu produc leucocite în fecale. Prezența sângelui și puroiului în fecale indică inflamația drept cauză.

Alte examinări se efectuează în funcție de aspectul clinic și de evoluția bolii. Trebuie efectuat examen coproparazitologic și coproculturi pentru evidențierea patogeniei bacteriene. Rectoscopia este utilă în astfel de cazuri, mai ales dacă există o colită pseudomembranoasă.

Hemoculturile, numărarea leucocitelor și formula leucocitară sunt utile la pacienții cu boli sistemice în special salmoneloză. Se mai utilizează teste serologice pentru amoebiază, aceasta fiind curabilă.

În evaluarea direei cronice, selectarea inițială a testelor se face în urma răspunsului la următoarele întrebări:

1. Prezintă pacientul semne de inflamație a mucoasei? Dacă da, se trece la examinarea cu metode imagistice, cum ar fi endoscopia (superioară și inferioară), clisma baritată și posibil enterocliză, asociate cu biopsie.
2. Există malabsorbție? În acest caz trebuie efectuate teste pentru evidențierea grăsimilor în fecale și testul de absorbție la D-xiloză.
3. Există dovezi de modificări structurale ale mucoasei, sau de mobilitate ? Se folosesc metodele radiologice, endoscopice și bioptice, dacă este necesar.

Testele mai specializate sunt apoi selectate pe baza observațiilor făcute în timpul examinării.

Cultura și examinarea fecalelor trebuie să fie întotdeauna efectuate înainte de a se trece la investigațiile radiologice, deoarece pregătirea pentru aceste metode diagnostice poate interfera cu aceste teste. Cu toate acestea rectosigmoidoscopia poate fi efectuată fără o pregătire specială a intestinului. Biopsia de mucoasă rectală poate diagnostica boala Whipple, schistosomiaza, amiloidoza și inflamația.

Determinarea cantitativă de grăsime din scaun reprezintă cea mai bună metodă de detectare a steatoreei și dacă aceasta e prezentă, trebuie să fie amănunțit evaluată. Interpretarea excreției de grăsimi fecale necesită cunoașterea datelor despre aportul de grăsimi care este în general standardizat la 100 g/zi pe durata testului.

Testele specifice pentru hormonii induși medicamentos, cum ar fi polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP), prostaglandinele, calcitonina, gastrina și alți câțiva, sunt folositoare numai rareori la pacientul care are o diaree secretorie de peste 1 l/zi. Este de asemenea folositor să se alcalinizeze materiile fecale ale pacientului, urmărind cu atenție culoarea roz caracteristică asociată cu folosirea fenolftaleinei (laxativ)

Necunoașterea diagnosticului și necesitatea tratării ne forțează adesea să aplicăm în mod empiric trialuri în cazuri izolate cum ar fi antibiotice pentru exacerbarea bacteriană, metronidazol pentru giardioză, dietă fără lactoză în malabsorbția lactozei, colestiramină pentru malabsorbția acizilor biliari și enzime pancreatice pentru insuficiența pancreatică exocrină.

Terapia

Terapia ideală ar trebui să vindece afecțiunea de bază. Când acest lucru nu este posibil, medicamentele administrate pot fi folosite pentru a diminua simptomele cum ar fi corticosteroizii în tratarea BII sau tratamentul diareei nespecifice. Sunt studiate medicamente specifice antisecretorii și, la unii pacienți, analogii somatostatinei au fost spectaculos de eficienți. Cel mai important aspect al terapiei antidiareice îl constituie reechilibrarea hidroelectrolitică, mai ales la pacienții cu boli asociate, cei foarte tineri sau bătrâni. Refacerea volemică orală este cel mai bine realizată cu soluții de glucoză și sodiu, deoarece sodiul și glucoza sunt ușor absorbite împreună. Opiaceele, cum ar fi difenoxilatul, loperamida și codeina pot reduce frecvența și volumul scaunelor diareice, probabil datorită creșterii timpului de contact cu colonul. Trebuie evitate opiaceele la pacienții cu BII, pentru că pot agrava sau precipita megacolonul toxic. Opiaceele ameliorează simptomele din diareea cronică, dar pot prelungi bolile acute, cum ar fi shigleoza.

Antibioticele nu sunt de regulă necesare pentru tratarea diareei acute, pentru că boala e prea scurtă pentru a necesita terapie. Discuția detaliată despre folosirea antibioticelor și agenților antiparazitari sunt incluse în capitolul 94.

TULBURARI CLINICE SPECIFICE

Pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și cu boala precoce simptomatică dată de virusul imunodeficienței umane (HIV) sunt susceptibili la multiple infecții și la boli maligne ale intestinului. Acestea sunt discutate detaliat în capitolele 37, 103, 108 și 109. Infestarea cu *Cryptosporidium* s-a dovedit că produce o diaree foarte greu de tratat la pacienții cu SIDA. Nu există medicamente eficace pentru a elimina infestarea; atitudinea terapeutică implică administrarea de fluide, electroliți și opiacee pentru a diminua volumul diareei. Pacienții cu SIDA sunt receptivi la alți germeni care provoacă diaree. Tratamentul acestora este în mare simptomatic.

BIBLIOGRAFIRE

Fedorak RN, Field M: Antidiarrheal therapy. Dig Dis Sci 1987; 32:195.

Field M, Fordtran JS, Schultz SG (eds.): Secretory Diarrhea. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1980.

Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diaggnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders 1993, pp 1043-1072.

Krejs GJ: Diarrhea. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 680-686.

Wilberts B, Bray D, Lewis J, Laff M, Roberts K, Watson JD (eds.): Cell signaling. *In* Molecular Biology of the Cell. 2nd ed: New York, Garland Publishing, 1989.

33

Metode radiologice şi endoscopice în gastroenterologie

În trecut, radiografia cu bariu (tranzitul baritat) şi fluoroscopia tractului gastro-intestinal (GI) erau singurele metode diagnostice disponibile pentru evaluarea leziunilor gastrointestinale potenţiale. În ultima decadă, noile tehnici şi modernizarea celor vechi au crescut posibilitatea de vizualizare neinvazivă a tractului gastro-intestinal. În plus, examinarea endoscopică a tractului gastrointestinal şi a arborelui pancreatico-biliar a revoluţionat abordarea multor afecţiuni. Se poate astfel vizualiza tractul gastro-intestinal şi se poate în unele cazuri, interveni terapeutic direct asupra anomaliilor identificate fără a apela la chirurgie.

Radiografia şi endoscopia pot fi complementare, reciproc, fiecare din aceste tehnici având avantaje şi dezavantaje distincte. Acest lucru face dificilă alegerea celui mai adecvat mod de diagnosticare în variate situaţii clinice.

Capitolul de faţă oferă o trecere în revistă concisă asupra procedeelor radiologice şi endoscopice disponibile curent şi asupra utilizării optime a acestora.

METODE RADIOLOGICE

Tabelul 33-1 rezumă metodele radiologice şi endoscopice folosite în general.

Radiografiile simple şi studiile cu contrast de bariu

Radiografiile simple ale abdomenului în poziţie de decubit dorsal, ortostatism şi decubit lateral sunt simplu de obţinut şi relativ necostisitoare, dar utilitatea lor este limitată.

Aceste metode sunt mai valoroase în bolile care produc anomalii ale aspectului gazelor intestinale, cum ar fi obstrucţia intestinului subţire sau colonului, perforaţia unui viscer cavitar (reprezentată de aer liber în cavitatea peritoneală) şi pneumatoza intestinală. Pot fi de asemenea ocazional identificate anomalii ale peretelui intestinal (ex.amprenta degetului mare din ischemia colonică sau a intestinului subţire). Radiografiile abdominale simple sunt de asemenea utile în detectarea bolilor asociate cu calcificări intraabdominale, cum ar fi colelitiaza, nefrolitiaza şi pancreatita cronică.

Studiile cu contrast, utilizând sulfat de bariu sau substanţe iodate hidrosolubile (Gastrografin-meglumin diatrizoat), Hzpaque (sodiu diatrizoat), oferă informaţii despre anatomia tractului gastro-intestinal. Studiile cu contrast simplu se efectuează folosind un bolus de substanţă de contrast şi pot detecta obstrucţiile sau leziunile mari, dar nu pot evidenţia modificările mici ale mucoasei. Studiile cu dublu contrast, în care se administrează iniţial bariu, urmat de o substanţă radiotransparentă cum ar fi aerul, prin care rezultă un strat subţire de bariu care acoperă mucoasa au o sensibilitate mult mai mare şi pot identifica tumori, obstrucţii şi mici leziuni limitate la mucoasă.

În esofag, simplul şi dublul contrast cu bariu înghiţit, detectează stricturile esofagiene, masele tumorale care produc îngustarea lumenului şi, atunci când e severă, dilataţia proximală a esofagului. Studiile cu dublu contrast pot ameliora sensibilitatea în detectarea modificărilor subtile ale mucoasei, cum ar fi esofagita de reflux, ulceraţiile sau varicele esofagiene. Endoscopia este mai sensibilă în detectarea acestor leziuni ale mucoasei. Utilizarea fluoroscopiei în timpul înghiţirii bariului, în special combinată cu înregistrarea video, evidenţiază disfuncţiile de înghiţire în hipofaringe, ca şi tulburările motilităţii esofagiene.

Examinarea standard cu simplu sau dublu contrast a tractului GI superior (radiografii seriate GI) este folosită de regulă pentru depistarea bolii peptice ulceroase sau a neoplasmelor gastrice. În plus, tulburările de motilitate pot fi demonstrate vizualizând anormalitatea sau scăderea evacuării gastrice. Cele mai multe dintre ulceraţiile gastrice (benigne sau maligne) pot fi identificate radiologic; cu toate acestea, nu este totdeauna posibilă identificarea corectă a unui ulcer ca fiind benign sau malign numai pe baza aspectului radiologic. De aceea, se recomandă biopsia endoscopică a mucoasei. În multe situaţii clinice leziunea poate fi urmărită radiologic până la completa sa vindecare.

Utilizarea tehnicii cu dublu contrast măreşte acurateţea în detectarea leziunilor erozive asociate consumului de aspirină sau antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) sau a leziunilor apărute pe gura de anastomoză în cazul

TABELUL 33- 1 Metode radiologice şi endoscopice

Metoda	Avantaje	Dezavantaje
Radiografia simplă a abdomenului	Identifică gaz (intramural, intraperitoneal ca şi luminal) şi calcificări	Câteva trăsături specifice
Bariu înghiţit	Arată leziuni de masă şi în egală măsură tulburări de motilitate	
Examinarea cu dublu contrast cu bariu a tractului GI superior (GIS-seriat)	Delimitează bine ulcerele şi tumorile	Omite multe leziuni superficiale ale mucoasei Omite unele leziuni superficiale ale mucoasei. Clasifică eronat ~ 5% din ulcerele gastrice maligne
Serierea intestinului subţire	Simplu de efectuat. Evaluează durata tranzitului, calibrul , mucoasa proximală şi adesea evidenţiază leziuni tumorale	Poate omite leziuni distale sau subtile
Enteroclysis (Clisma intestin subţire)	Ameliorează definirea mucoasei şi peretelui în întreg intestinul subţire.	Necesită întubaţie orală.
Clisma baritată cu dublu contrast („pneumocolon")	Arată bine polipi,tumori, fistule, diverticuli şi alte modificări structurale (de ex. Boală inflamatorie intestinală)	Disconfort pentru unii pacienţi Imposibilă la cei cu incontinenţa sfincterului anal Poate omite leziuni superficiale ale mucoasei şi rectului Poate pierde leziuni vasculare
Colangiografia transhepatică percutană.	Excelentă definire a ductelor biliare intrahepatice Opţiune pentru intervenţie terapeutică	Ductele biliare extrahepatice pot să nu fie bine vizualizate Ductele nedilatate pot scăpa
Angiografia	Demonstrează leziunile hemoragice acute Evidenţiază vascularizaţia leziunilor tumorale	Invazivă. Încărcare cu contrast importantă. Se vizualizează leziunle hemoragice numai dacă pierderea de sânge depăşeşte 0,5 ml/min. Scumpă
Ultrasonografia	Fără expunere la radiaţii Examinarea în timp real. Cea mai bună pentru leziuni cu conţinut lichidian, calculi şi ducte biliare	Gazul afectează examinarea Intestinul slab vizualizat
Tomografia computerizată	Excelentă definire anatomică. Vizualizează bine grosimea peretelui intestinal, mezenterul,retroperitoneul, aorta. Modificările densităţii pot indica natura bolii parenchimatoase difuze	Scumpă. Expunerile la radiaţii. Intestinul uneori nu se vizualizează bine. Reacţii posibile la compuşii cu iod i.v.
RMN a abdomenului	Excelentă definire anatomică. Identifică integritatea vaselor. Detectare sensibilă a tumorilor hepatice. Fără iradiere	Scump. Pacientul trebuie să fie cooperant. Nu sunt substanţe de contrast disponibile. Depinde de un operator.
Scintigrama hepato-splenică.	Arată leziuni de masă (>1-2 cm). Preluarea în măduva osoasă sugerează hipertensiune portală	Definire anatomică limitată.
Scintigrama hepatică cu $^{99m}T_c$-HIDA	Cel mai bun test pentru obstrucţia ductului cistic	Nu va fi vizualizat dacă bilirubina >6 mg/dl Definire anatomică slabă
Scintigrama cu hematii marcate cu $^{99m}T_c$-RBC	Localizare aproximativă a leziunilor hemoragice intermitente	Nu va fi vizualizat dacă bilirubina >6mg/dl Definire anatomică slabă.
Esofagogastroduodenoscopia	Vizualizare directă a tractului GI superior. Identifică virtual toate leziunile mucoasei Permite biopsie, electrocauterizarea	Scumpă Invazivă Poate omite leziunile de motilitate şi compresive.
Sigmoidoscopia flexibilă (până la 25 cm)	Vizualizare directă a rectului, sigmoidului şi colonului descendent distal. Permite biopsia şi polipectomia. Folositoare pentru monitorizarea bolii inflamatorii intestinale.	Invazivă Omite leziunile din colonul mai proximal
Colonoscopia	Vizualizează direct colonul Permite biopsia şi polipectomia, electrocauterizarea şi tratamentul cu laser al sângerării.	Scumpă Invazivă Rată crescută de complicaţii faţă de clisma baritată
Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă.	Singura metodă de vizualizare a ductelor pancreatice; permite biopsia leziunilor ampulare şi sfincterotomia pentru calculii din ductul comun.	Scumpă Necesită experienţă considerabilă

GI= Gastrointestinal, RMN= rezonanţă magnetică nucleară, $^{99m}T_c$ –HIDA= acid iminodiacetic marcat cu techenetiu

intervenţiilor chirurgicale gastrice anterioare. Ca şi la esofag, endoscopia este mai sensibilă pentru identificarea leziunilor superficiale ale mucoasei.

Examinarea radiologică a intestinului subţire este limitată de stagnarea şi diluţia bariului. În plus cudarea anselor intestinale poate masca unele leziuni. Examinarea standard, corectă, a intestinului subţire, în care bariul este ingerat per os, poate evalua calibrul intestinului subţire, poate furniza informaţii despre modificările macroscopice ale mucoasei şi poate determina durata tranzitului intestinal. Micile leziuni ale intestinului subţire distal sunt dificil de evidenţiat, în timp ce marile leziuni tumorale, obstrucţia şi boala Crohn, pot fi de regulă uşor demonstrate. O tehnică mai recentă, care evaluează întregul intestin subţire este clisma

instestinului subțire (enteroclysis), în care bariul urmat de o soluție radiotransparentă-metilceluloza- sunt introduse direct în jejun printr-un tub special plasat în cavitatea bucală. Această metodă de vizualizare este dependentă de operator, durează, nu este larg disponibilă şi implică o iradiere mai mare decât examinarea standard a intestinului subțire, dar este foarte sensibilă în detectarea leziunilor mici sau a diverticulului Meckel. Ileonul terminal poate fi identificat prin enterocliză sau pneumocolon, în care aerul este introdus în rect după opacifierea ileonului terminal cu bariu per os. Evaluarea radiologică a intestinului subțire poate fi indicată pentru diagnosticarea malabsorbției, bolii inflamatorii intestinale (BC) sau obstrucției. Endoscoapele pentru intestin subțire mai recente pot evalua cu încredere duodenul distal şi jejunul proximal, deşi vizualizarea corectă a intestinului subțire mai distal este încă disponibilă. Aceste endoscoape pot preleva biopsii de mucoasă şi pot coagula leziunile sîngerânde.

Radiografiile cu simplu şi dublu contrast (contrast de aer) ale colonului au fost mult timp metoda standard de evaluare a colonului. Tehnica dublului contrast poate identifica leziunile mucoasei, cum ar fi polipi mici, boala inflamatorie intestinală în stadii incipiente, ceea ce tehnica cu simplu contrast nu poate evidenția. Colonoscopia evidențiază cu mai mare acuratețe aceste modificări ale mucoasei. Cazul clinic investigat (de ex. sângerări oculte în scaun, boală intestinală inflamatorie, neoplasm, diaree sau obstrucție) determină alegerea fie a clismei baritate cu dublu contrast, fie a colonoscopiei. Este important că necesitatea examinării tisulare poate favoriza evaluarea inițială colonoscopică.

Spre deosebire de bariu, compuşii iodați hidrosolubili sunt folosiți în special când este suspectată o perforație (ex.perforația unui diverticul sau a unui ulcer duodenal), deoarece aceste substanțe sunt mai puțin toxice pentru peritoneu decât bariul. Pe de altă parte este contraindicată utilizarea lor pentru tractul digestiv superior când există pericolul aspirației sau când există o fistulă în arborele bronşic deoarece aceşti produşi sunt toxici pentru plămâni. Deşi arată mai puține detalii ale mucoasei, agenții de contrast hidrosolubili pot fi de folos în special când se suspectează o obstrucție colonică distală (ex.: carcinom, volvulus).

O cantitate semnificativă de bariu deasupra obstrucției colonice poate pune probleme în cazul necesității intervenției chirurgicale. Acest lucru este mai puțin îngrijorător în ocluzia intestinului subțire, datorită diluării bariului.

Ultrasonografia şi tomografia computerizată CT

Ultrasonografia (US) şi tomografia computerizată (CT) au revoluționat atât diagnosticul, cât şi tratamentul şi abordarea mai multor afecțiuni abdominale. US şi CT pot examina organe cum ar fi pancreasul, care nu pot fi vizualizate direct prin metode cu bariu. US şi CT sunt cele mai folositoare în vizualizarea organelor abdominale solide (ficat, splină, pancreas, rinichi, ganglioni limfatici retroperitoneali) ca şi a vezicii şi ductelor biliare. Tabelul 33-2 subliniază meritele relative ale US şi CT.

Ultrasunetul, utilizând unde sonore de înaltă frecvență, poate examina neinvaziv atât structurile solide cât şi umplute cu lichid, mai bine decât razele X. Odată cu dezvoltarea imaginii în timp real şi a tehnicilor Doppler, US pot acum evalua atât procesele abdominale statice, cât şi dinamice. Imaginile US, ca şi cele din CT, sunt expuse în secțiune transversală. US are capacitatea de a: (1) detecta mase abdominale mici până la 2 cm diametru; (2) diferența chisturi cu conținut lichidian de mase solide; (3) identifica calculi biliari mai rapid şi cu o sensibilitate mai mare decât prin colecistografia orală sau CT; (4) evalua căile biliare dilatate (intra-şi extra hepatice); şi (5) detecta ascita şi unele anomalii

TABELUL 33- 2 Comparație între ultrasonografie şi tomografie computerizată

	Ultrasonografia	Tomografia computerizată
Organe cel mai bine vizualizate	Rinichi Vezică biliară Ficat şi ducte biliare Pancreas Splină Vase sanguine	Ficat şi ducte biliare dilatate Noduli limfatici retroperitoneali Mezenter Vezică biliară Aorta Splina Pancreas Rinichi Organe pelvine
Leziunile cel mai bine vizualizate	Mase cu conținut lichidian/chiste Calculi biliari Ducte biliare dilatate Anevrism de aortă Ascită	Tumori/chiste/abcese Limfadenopatii Leziuni de masă Tumori pancreatice Anevrism de aortă abdominală Traumatism sau hematom parenchimatos de ficat, splină, rinichi Ficat gras
Avantaje	Examinare în timp real Neinvaziyă Ghidează acul de aspirație Estimează fluxul sangvin	Depinde mai puțin de abilitatea operatorului Ghidează acul de aspirație
Dezavantaje	Necesită operator competent Gazul nu permite vizualizarea organelor mai profunde	Absența grăsimii face examinarea mai dificilă. Scumpă

vasculare,cum ar fi anevrismul aortic abdominal

Aerul sau gazele obstrucţionează ultrasunetele aşa că structurile situate sub ansele intestinale umplute cu gaz nu pot fi bine vizualizate.

Tomografia computerizată utilizează multiple fascicule de raze X şi detectori conectaţi la un analizator computerizat, pentru a identifica şi etala micile diferenţe în densitatea ţesuturilor. CT realizează o mai bună definire anatomică decît US , iar calitatea imaginii nu este afectată de gazele intestinale. Scanerele actuale obţin imagini de foarte bună calitate în câteva secunde . CT este utilizat în principal pentru evidenţierea şi caracterizarea maselor lezionale abdominale (tumori, chisturi/abcese) şi a bolilor pancreasului. În plus, pot fi vizualizate dilataţia biliară, calculii calcificaţi biliari şi hemoragiile intrabdominale. CT este de asemenea utilă în evidenţierea creşterii în grosime a peretelui intestinal sau colonic datorită unor procese ca ischemie, boala Crohn, apendicită şi diverticulită. Cu această metodă se pot bine diferenţia modificări mezenterice cum ar fi boli parenchimatoase hepatice (ciroză, tumori, abcese, leziuni vasculare, infiltrare grasă). În fine leziuni şi anomalii parenchimatoase, cum ar fi ruptura sau hematomul ficatului, splinei, rinichilor, fistule aorto-enterice şi adenopatiile retroperitoneale sunt de asemenea bine caracterizate de CT.

Atât US, cât şi CT sunt utilizate de asemenea pentru amplasarea cateterelor de drenaj (ex.abcese) şi pentru direcţionarea biopsiei de aspiraţie cu ac fin a leziunilor situate oriunde în abdomen.

Scintigrafia cu radionuclizi

Tradiţionala scanare hepato-splenică cu Technetiu 99m (Tc^{99m}) sulfur coloid, care este fagocitat în celulele reticuloendoteliale a fost larg înlocuită de US sau CT, deşi ea rămâne încă utilă pentru evaluarea unor tumori hepatice benigne (vezi cap.44). Agenţii nou descoperiţi, cum ar fi HIDA Tc^{99m} (acid iminodiacetic marcat cu Technetiu) care sunt preluaţi direct de celulele parenchimatoase hepatice şi excretaţi în bilă, au îmbunătăţit sensibilitatea diagnosticării colecistitei acute (vezi cap.45) şi atreziei biliare la copii. Deşi obstrucţia canalului biliar comun poate fi sugerată de aceste scintigrafii, ele nu sunt utile pentru alte modificări de tract biliar datorită faptului că realizează o evidenţiere anatomică slabă. De asemenea, prezintă o lipsă de specificitate în anumite condiţii. Afinitatea Tc^{99m} – pertechnetat pentru mucoasa gastrică îl face util în detectarea diverticulului Meckel, din care 85% conţin mucoasă gastrică ectopică. Alimentele radiomarcate sunt curent folosite în măsurarea golirii gastrice, atât pentru solide, cât şi pentru lichide în boli cum ar fi gastropareza diabetică. Leucocitele marcate cu indiu ^{111}In, injectate intravenos pot fi folositoare în localizarea abceselor intraabdominale sau în evidenţierea activităţii inflamatorii a BC. Tc^{99m} – sulf coloid şi eritrocitele marcate cu Tc^{99m} sunt frecvent folosite în localizarea sângerărilor tractului gastro-intestinal inferior sau când este suspectată o sângerare din intestinul subţire.

Angiografia visceralã

Angiografia este un procedeu înalt specializat cu o morbiditate mică, dar bine definită. Pentru a evidenţia vascularizaţia unui organ, se introduce un cateter într-o arteră adecvată care este apoi injectată cu substanţă de contrast. În prezent, angiografia este cea mai utilizată metodă de evaluare a sângerărilor acute, severe ale tractului gastro-intestinal, în special colon şi intestin subţire care nu pot fi vizualizate endoscopic. Dacă se identifică sediul sângerării se poate injecta vasopresină sau se pot obtura vasele cu material embolizant (spirale, Gelfoam). În cazuri mai rare, angiografia se poate folosi pentru evaluarea leziunilor vasculare (ex.: hepatom, angiom, angiosarcom) ca şi pentru evidenţierea metastazelor hepatice ce nu pot fi detectate prin metode imagistice de rutină.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)

Secţiuni transversale ale organelor se pot obţine şi fără raze X, utilizând câmpul magnetic şi radiaţii de radio frecvenţă conectate la un analizator computerizat.

Această metodă imagistică evidenţiază şi identifică organele după compoziţia lor chimică mai bine decât razele X care le identifică după densitatea lor. În unele situaţii RMN prezintă o rezoluţie mai bună decât CT şi oferă posibilitatea de a urmări reacţiile chimice *în situ*.

RMN este utilă în special pentru evaluarea tumorilor intrahepatice. Se vizualizează de asemenea vasele sangvine şi este utilă pentru evaluarea certă a grefelor, (şunturilor şi venelor). Se foloseşte curent pentru detectarea multor procese abdominale, dar nu are încă un rol bine stabilit.

Vizualizarea arborelui biliar

Colecistografia orală (OCG) a fost utilizată mulţi ani pentru evidenţierea calculilor biliari. OCG constă în ingestia de compus iodinat care se concentrează în vezica biliară. Radiografia după 12 ore de la ingestie arată opacificarea vezicii biliare. Această tehnică evidenţiază calculii numai la pacienţii cu vezica biliară funcţională şi cu un duct cistic normal. US suplineşte OCG în detectarea calculilor biliari, datorită unei sensibilităţi mai mari (> 95%), lipsei iradierii şi rapidităţii.

Ductele biliare se vizualizează numai dacă sunt pline cu substanţă de contrast. Aceasta se poate injecta percutan, prin ficat, în arborele biliar, cu un ac mic, de calibru 23 (colangiografie transhepatică percutană – PTC) sau la nivelul ampulei cu un mic cateter plasat endoscopic (colangiopancreatografie retrogradă endoscopică – ERCP). Tabelul 33-3 compară cele 2 procedee; ambele oferă detalii excelente ale arborelui biliar. Alegerea între PTC şi ERCP depinde de un număr de circumstanţe specifice.

ENDOSCOPIA

Un endoscop este un aparat cu mai multe canale, care permit trecerea aerului şi apei şi conţine unul sau mai multe canale

TABELUL 33- 3 Comparație între colangiografia transhepatică percutană şi colangiopancreatografia endoscopică retrogradă

	Colangiografia transhepatică percutantă (PTC)	Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)
Leziunile cel mai bine vizualizate	Leziunile ductelor intrahepatice Leziunile multiple într-un singur sistem ductal Pot fi efectuate câteva puncții pentru a examina ductele în toți lobii.	Leziuni ductale extrahepatice. Ductul pancreatic- Ampula Vater
Implicații terapeutice	Drenaj biliar extern temporar Amplasare de stent-uri prin obstrucțiile din ductele biliare. Dilatație cu balonaş a stricturii biliare	Sfincterotomie pentru îndepărtarea calculilor din ductul comun. Amplasare de stent-uri Dilatația cu balonaş a stricturilor Biopsia leziunilor ampulare
Rata de succes		
Ducte dilatate	100%	>90%
Ducte nedilatate	60-80%	>90%
Dezavantaje	Necesită operator experimentat Pot fi omise leziunile adiționale din lobul stâng	Necesită operator experimentat Este posibil să nu se vizualizeze ductele proximal de leziune
Complicații	Infecții biliare/septicemie Sângerarea/Hemobilia	Pancreatită Infecții biliare/septicemie

pentru aspirație. Prin canalul aspirator se poate introduce o varietate de instrumente incluzând perii pentru citologie, forceps de biopsie, ace pentru injectări, electrocauter, fire şi dispozitive termice pentru controlul hemoragiei. Endoscopia are avantaje importante față de tranzitul baritat cu contrast al tractului GI: (1) o sensibilitate mai mare pentru leziunile mucoasei (de ex. ulcer peptic mic, leziuni erozive, esofagită); (2) o specificitate mai mare în anumite circumstanțe (ex. o mică leziune identificată prin clisma baritată poate fi mai degrabă fecalom decât polip; (3) capcitatea de a efectua biopsii de mucoasă ca şi examen citologic pentru a exclude malignitatea; (4) posibilitatea de a efectua terapia odată cu diagnosticarea (ex.sclerozarea varicelor esofagiene sângerânde). Principalele dezavantaje ale endoscopiei constau în faptul că este o metodă invazivă cu potențial de morbiditate şi mortalitate, deşi extrem de rar (<1 deces la 10.000 de endoscopii superioare) şi este costisitoare. Mai mult, aceasta nu poate detecta tulburările de motilitate ale esofagului sau stricturile mici simptomatice de la nivelul esofagului distal.

Alegerea endoscopiei în detrimentul radiografiei depinde de specificul întrebării la care vrem să răspundem (ex.: etiologia unei sângerări GI semnificative față de o durere abdominală vagă), de diagnosticul prezumtiv, de necesitatea intervenției terapeutice, de posibilități şi de cost. În unele circumstanțe endoscopia şi metodele radiologice se completează reciproc.

Esofagogastroduodenoscopia (EGD)

Tractul gastrointestinal superior până la a doua porțiune a duodenului poate fi evaluat prin endoscopia superioară standard. EGD este de obicei efectuată la pacienții cu hemoragie GI superioară, ca şi la cei la care se suspectează un proces malign gastrointestinal superior. Endoscopia a devenit procedura diagnostică de ales în majoritatea cazurilor de hemoragie digestivă superioară, mai ales când hemoragia este bruscă şi se pune problema intervenției terapeutice. Pentru evaluarea malignității, biopsia endoscopică completată cu citologia prin periaj, are o sensibilitate de aproape 100%, deşi acuratețea poate fi redusă în cazul leziunilor infiltrative sau submucoase.

Alte indicații frecvente ale EGD includ evaluarea acuzelor abdominale când radiografiile seriate GI sunt nondiagnostice sau când pacientul este refractar la terapia antiulceroasă standard, în durerile abdominale, simptomele esofagiene, injectarea şi sclerozarea varicelor esofagiene şi îndepărtarea corpilor străini.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă

Canularea ampulei Vater în porțiunea secundară a duodenului poate fi efectuată utilizând un endoscop special cu vedere laterală. Această procedură tehnică performantă permite canularea selectivă fie a canalului pancreatic, fie a canalul biliar comun, injectându-se apoi substanța de contrast care evidențiază sistemul ductal. Radiografia standard poate evidenția apoi ductele subliniate de substanța de contrast. Principalele indicații pentru ERCP includ diagnosticul şi tratamentul cancerului pancreatic şi icterului obstructiv, amplasarea endoprotezelor (stent) biliare şi pancreatice şi sfincterotomia. In icterul obstructiv, ERCP este preferat PTC dacă nu există dilatație ductală, fără a se exclude posibilitatea unei patologii biliare, dacă se asociază patologie pancreatică sau duodenală, sau în prezența tulburărilor de coagulare. În centre specializate se utilizează măsurările motilității sfincterului Oddi, localizat în ampulă, pentru a diagnostica disfuncția sfincterului. O comparație detaliată a ERCP şi PTC este subliniată în tabelul 33-3.

Sfincterotomia endoscopică implică incizia în papila duodenală cu un cateter special cu electrocauter. Odată ce papila este deschisă, se stabileşte accesul direct la arborele biliar. Acesta este util la pacienţii cu calculi în ductul biliar comun, colecistectomizaţi anterior şi la cei consideraţi cu risc chirurgical scăzut. Sfincterotomia se foloseşte şi în tratamentul tumorilor obstructive ampulare, stenozei papilare, disfuncţiei sfincterului Oddi şi, în unele cazuri, înainte de inserţia unei endoproteze. Când este efectuată de un endoscopist cu experienţă, sfincterotomia are o morbiditate (sângerări, pancreatită) de 5-10%, cu o mortalitate de aproximativ 0,5%).

Sigmoidoscopia şi colonoscopia

Evaluarea colo-rectului distal se poate efectua prin sigmoidoscopia rigidă. Aceasta este o metodă rapidă, necostisitoare, care este relativ slab tolerată de pacienţi., Metoda poate fi utilă pentru investigarea iniţială a pacienţilor cu sângerare GI inferioară, când se suspectează o sursă anorectală (hemoroizi, fisuri, tumori). Sigmoidoscopia, cu un instrument flexibil de 30 sau 60 cm lungime poate fi folosită pentru investigarea mai mult a colonului şi a rectului distal cu un grad mai mare de sensibilitate. Sigmoidoscopia se foloseşte de obicei în investigarea diareei sanghinolente, diareei cronice, afectării colo-rectale distale şi sângerărilor oculte în scaun, după o clismă baritată normală şi ca o metodă de screening pentru cancerul de colon. Colita ulcerativă poate fi corect diagnosticată prin sigmoidoscopie şi biopsie de mucoasă. BC poate să nu implice colonul distal, necesitând astfel colonoscopie, clismă baritată sau radiografie seriată pentru intestinul subţire, pentru diagnostic. Colonoscopia permite vizualizarea întregului colon până la nivelul cecului şi chiar a ileonului terminal la majoritatea pacienţilor. Colonoscopia este frecvent efectuată pentru evaluarea suspiciunii de neoplasm colonic (ex. sângerări oculte în scaun, anemie feriprivă), a sângerărilor GI inferioare, în supravegherea dezvoltării malignităţii în colita ulcerativă şi sindroamele polipoide şi în diagnosticul şi evaluarea extinderii bolii inflamatorii intestinale. Colonoscopia diagnostică are o rată de perforaţie de 2 până la 4 la 1000 şi creşte cu polipectomia de la 1 la 100 până la 3 la 1000.

Îndepărtarea polipilor colonici în timpul colonoscopiei este o aplicaţie importantă terapeutică. La pacienţii cu sângerare GI inferioară, colonoscopia se poate utiliza ca o alternativă terapeutică, deoarece colonoscopistul poate realiza coagularea leziunilor vasculare, cum ar fi ectaziile. Spre deosebire de pacienţii cu sângerare activă GI superioară, colonoscopia la cei cu sângerare inferioară este o procedură mai dificilă, deoarece lumenul este obstruat cu sânge. La pacientul cu hemoragie bruscă, scintografia cu eritrocite marcate cu Tc^{99m} sau angiografia pot fi preferate ca test diagnostic iniţial.

Laparoscopia

Odată cu folosirea largă a US şi CT, laparoscopia este mai puţin utilizată pentru evaluarea peritoneului şi a ficatului. În prezent, se foloseşte în special pentru biopsia formaţiunilor suspecte de malignitate de la nivelul peritoneului sau de pe suprafaţa ficatului.

BIBLIOGRAFIE

LaBerge JM, Ostroff JW: Endoscopie and radiologic treatment ofbiliary disease. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.). Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1902-1926.

Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993.

Vennes JA: Gastrointestinal endoscopy. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996.

Wall SW: Diagnostic imaging procedures in gastroenterology. In Benett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996

34

Bolile esofagului

Deşi esofagul pare a fi un organ simplu, bolile esofagiene sunt frecvent întâlnite şi variază de la obişnuitul pirozis până la probleme clinice majore, cum ar fi aspiraţia, obstrucţia şi hemoragia. Acest capitol subliniază pe scurt funcţia esofagului normal şi descrie un grup de simptome unice, caracteristice patologiei esofagiene. Sunt discutate marea categorie a bolilor esofagiene benigne, boala de reflux gastroesofagian, şi tulburările de motilitate, urmate de o scurtă trecere în revistă a altor afecţiuni esofagiene frecvente. Bolile maligne ale esofagului sunt discutate în capitolul 37.

FIZIOLOGIA NORMALĂ A ESOFAGULUI

Esofagul este un tub cavitar limitat la ambele capete de valve de înaltă presiune, numite sfincter. Esofagul îndeplineşte o singură, dar foarte importantă funcţie: conduce lichidele şi solidele de la gură spre stomac. Sfincterul esofagian superior (SES) împiedică aspiraţia şi înghiţirea cantităţilor excesive de aer, iar sfincterul esofagian inferior împiedică refluxul conţinutului gastric în esofag (reflux gastro-esofagian). Deglutiţia este o activitate motorie complexă şi bine coordonată care implică multe grupe musculare şi cinci nervi cranieni (V, VII, IX, X, XII). Deglutiţia poate fi împărţită în 3 faze: faza orală, care este voluntară, faza faringiană şi esofagiană, care sunt involuntare. Faza orală implică masticaţia hranei şi formarea bolului alimentar, care este împins de limbă în faringele posterior. În faza faringiană hrana trece din faringe, prin SES, în esofagul proximal. Întregul proces are loc în aproximativ 1 secundă şi implică cinci etape importante: (1) palatul moale se ridică şi se retractă pentru a împiedica regurgitarea nasofaringiană; (2) corzile vocale sunt închise şi epiglota se mişcă posterior pentru a închide laringele şi a preveni aspiraţia; (3) SES se relaxează; (4) laringele este împins în sus dilatând astfel deschiderea esofagului şi sfincterul superior; şi (5) contracţiile muşchilor faringieni dezvoltă o forţă de conducere care împinge hrana în esofag. În faza esofagiană hrana ingerată este transportată de la SES spre stomac în timp ce SEI este relaxat. Acest lucru e realizat în primul rând de undele peristaltice sistematizate iniţiate de deglutiţie şi care progresează de-a lungul esofagului (peristaltism primar). După ce bolul alimentar trece, SEI se contractă tonic, prevenind astfel regurgitarea conţinutului gastric.

SIMPTOME CLINICE ALE BOLII ESOFAGIENE

Disfagia este senzaţia că hrana s-a blocat („sticking'') în trecerea sa normală din cavitatea bucală spre stomac. Disfagia este împărţită în două sindroame distincte Fig.34-1: cel dat de boli care afectează faringele şi SES (disfagie orofaringiană) şi cel dat de orice afectare a esofagului însuşi (disfagie esofagiană). Disfagia orofaringiană este de obicei descrisă ca incapacitatea de a iniţia actul deglutiţiei. Disfagia esofagiană rezultă din dificultatea „transportării'' hranei de-a lungul esofagului şi poate fi cauzată de disfuncţii de motilitate sau de leziuni obstructive mecanice. Pacientul relatează cel mai adesea că hrana se opreşte undeva în spatele sternului. Dacă acest simptom este localizat în partea inferioară a sternului, leziunea este cel mai probabil în esofagul distal, deşi pacientul poate simţi blocajul în partea inferioară a gîtului. Pentru a clasifica simptomele disfagiei esofagiene sunt cruciale trei întrebări: (1) Ce tip de hrană determină apariţia simptomelor? (2) Disfagia este intermitentă sau progresivă? (3) Are pacientul pirozis ? În fig.34-1 este arătat un algoritm pentru abordarea pacienţilor cu disfagie.

Pirozisul (arsura) este cel mai frecvent simptom esofagian şi se datorează refluxului conţinutului gastric în esofag. Este de regulă descris ca o arsură care iradiază în sus, retrosternal. Are multe sinonime: „indigestie'', „regurgitaţie acidă'', „stomac acru'' şi „eructaţie amară''. Pirozisul este agravat de câţiva factori, incluzând anumite alimente (grăsimi în exces, ciocolată, condimente), clinostatismul, alcoolul (în special vin roşu), cofeina, fumatul şi emoţiile. Pirozisul este de obicei ameliorat prin ingestia de antiacide, bicarbonat sau lapte, chiar dacă efectul este tranzitoriu. Pirozisul poate fi acompaniat de regurgitaţie sau salivaţie. Regurgitaţia este un lichid acru sau amar care vine din stomac şi survine adesea noaptea sau în decubit dorsal. Salivaţia constă în umplerea bruscă a gurii cu lichid clar, uşor sărat. Acest lichid nu este material de regurgitaţie, ci mai de grabă secreţii din glandele

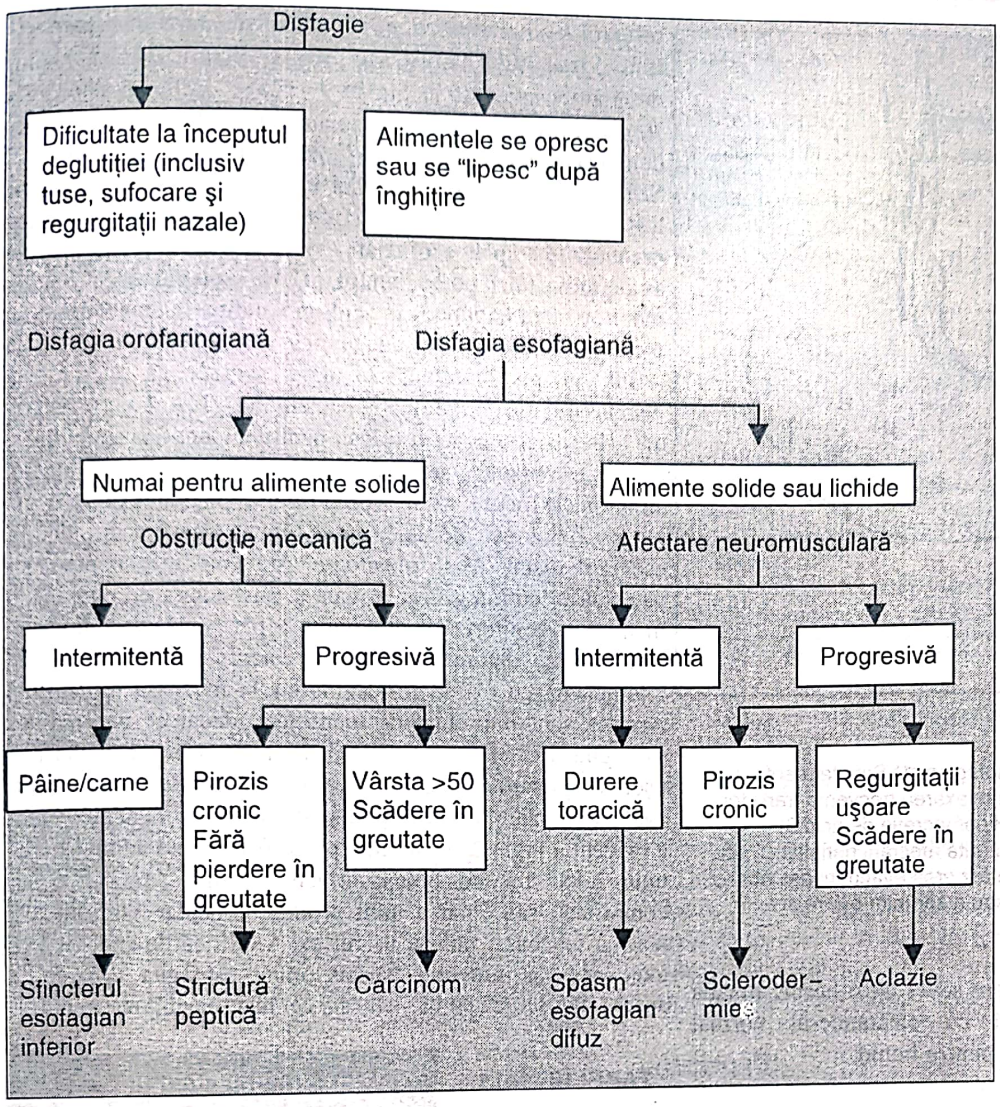


Figura 34-1

Algoritm pentru diagnosticul diferențial al disfagiei

salivare, ca parte a unui reflex protector mediat vagal, provenind din esofagul distal.

Odinofagia, sau durerea de înghițit, este asociată de obicei cu ingestia substanțelor caustice, cu esofagita indusă medicamentos, cu esofagita infecțioasă produsă de agenți virali sau fungici și, foarte rar, cu boala severă de reflux gastroesofagian sau cu tumorile obstructive.

Durerea toracică substernală severă, care este adesea greu de distins de angina pectoris, poate fi esofagiană la origine. Deși considerată inițial a fi secundară tulburărilor de motilitate esofagiană, cum ar fi spasmul esofagian difuz, studii mai recente sugerează că refluxul gastroesofagian reprezintă cauza cea mai probabilă.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Definiție

Boala de reflux gastroesofagian (GERD) se referă la un spectru de manifestări clinice, datorate refluxului conținutului gastric și duodenal în esofag. Mulți indivizi, altfel sănătoși, au arsuri sau regurgitații ocazionale. Oricum, acestea devin o boală când simptomele sunt frecvente și severe sau când sunt asociate cu leziuni ale mucoasei esofagiene.

Etiologie și patogeneză

Denumirea comună pentru refluxul gastroesofagian este crearea unui fenomen de cavitate comun, reprezentând egalizarea presiunilor intragastrică și esofagiană. SEI este bariera majoră împotriva GERD, cu o componentă secundară dată de diafragmul crural în timpul inspirului. Refluxul acid în esofag este în mod normal anulat de un proces în două trepte: contracțiile motorii peristaltice esofagiene elimină rapid volumul de lichid din esofag, iar acidul rezidual este neutralizat de saliva înghițită. Pacienții cu GERD simptomatic prezintă de obicei unul sau mai multe din următoarele modificări (Fig.34-2): scăderea sau absența tonusului, relaxarea inadecvată a sfincterului esofagian inferior, neasociată cu deglutiția și scăderea clearance-ului acidului datorită peristalticii afectării. Alți factori, cum ar fi saliva anormală, producerea excesivă de acid, întârzierea evacuării gastrice, refluxul sărurilor biliare și enzimele pancreatice pot fi implicate la unii pacienți.

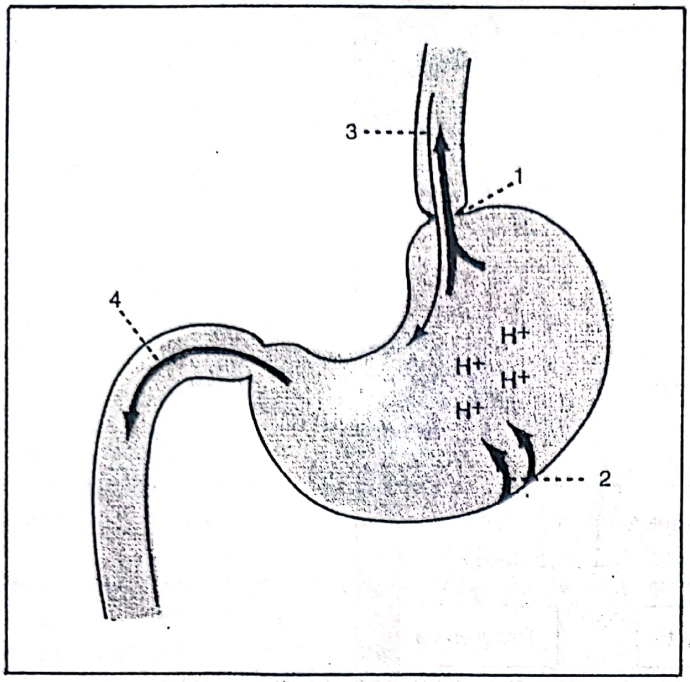


Figura 34-2

Patogeneza bolii de reflux gastroesofagian. 1) Sfincter esofagian inferior afectat – presiuni joase sau relaxarea frecventă tranzitorie a sfincterului esofagian inferior. 2)Hipersecreție de acid.3) Scăderea clearance-ului de acid datorită afectării peristalticii sau producției anormale de salivă. 4) Întârzierea evacuării gastrice și/sau a refluxului duodenogastric sau a sărurilor biliare și a enzimelor pancreatice.

Pacienții cu GERD moderat spre sever au o hernie hiatală de alunecare, care interferă cu clearance-ul normal esofagian, acționând ca o trapă pentru lichid.

Manifestări clinice

Pirozisul, variind de la ușor la sever, este cel mai frecvent simptom al GERD, fiind asociat cu disfagie, odinofagie, regurgitații, greață și eructații. Disfagia pentru solide este de obicei secundară unei stricturi peptice. Alte cauze pot include inflamația esofagiană izolată, disfuncția peristaltică întâlnită în esofagita severă și cancerul esofagian provenit dintr-un esofag Barrett. GERD se poate prezenta cu simptome care nu au o legătură directă cu tractul gastrointestinal (GI) , cum ar fi dureri toracice, probleme respiratorii, auditive, nazale și ale gâtului. Acuzele respiratorii includ tuse cronică, aspirație recurentă și astm. Acuzele asociate referitoare la ureche, nas și gât , includ disfonie, dureri în gât, tuse și o senzație de plin în gât (senzație de globus). Din eroziunile și ulcerațiile esofagiene poate rezulta o sângerare bruscă, dar cel mai frecvent aceasta este de natură cronică.

Diagnostic

Diagnosticul GERD este cel mai bine efectuat pe baza anamnezei. Testele obiective sunt folositoare pentru a cuantifica severitatea bolii și pentru a pune următoarele trei întrebări: (1) Există refluxul? (2) Este refluxul acid responsabil de simptomele pacientului? și (3) A determinat refluxul leziuni esofagiene? Refluxul poate fi demonstrat în timpul tranzitului baritat sau prin scintigrafie cu radionuclizi după amplasarea de technetiu 99 (Tc^{99m}) coloidal sulfuric în stomac. Manometria esofagiană este folositoare pentru demonstrarea peristalticii anormale și a tonusului diminuat al SEI, dar nu arată refluxul. Cel mai sensibil și mai fiziologic test pentru prezența refluxului acid este monitorizarea prelungită a pH esofagian. Aceasta se efectuează prin amplasarea unei probe pentru pH în esofagul distal și prin monitorizarea expunerii la acid, în condiții de ambulatoriu, în mediul de acasă sau de muncă al pacientului. Prezența refluxului nu înseamnă în mod necesar că acesta este responsabil de simptomele pacientului. Testul perfuziei cu acid (Bernstein) poate fi folosit pentru a identifica simptomele atipice secundare sensibilității la acid. În acest studiu, simptomele trebuie să fie reproduse prin picurarea de acid, dar nu ser fiziologic, pe calea unui tub nazogastric introdus în esofagul distal. Mai folositoare este corelația simptomelor pacientului cu înregistrarea reală a episoadelor de reflux acid în timpul monitorizării prelungite a pH esofagian. În final, simptomele datorate refluxului acid nu se corelează întotdeauna cu extinderea leziunilor la mucoasa esofagiană. Acestea sunt important de identificat, deoarece pacienții cu esofagită tind să fie mai dificil de tratat și pot dezvolta mai ușor complicații esofagiene severe. Prin tranzitul baritat pot fi evaluate eroziunile, ulcerațiile și stricturile esofagiene. Pentru a evidenția îngustările subtile, poate fi necesară administrarea unui înlocuitor de bolus alimentar solid, cum ar fi un comprimat, sau chiar a unui produs alimentar agravant. Cu lezarea mucoasei indusă de reflux. Modificările endoscopice toate acestea, tranzitul baritat omite esofagita ușoară; de aceea, endoscopia cu biopsii este cel mai sensibil test pentru

TABELUL 34- 1 Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian

Măsuri simple (stilul de viață)
Ridicarea capului patului
Evitarea alimentelor sau lichidelor cu 2-3 ore înainte de culcare
Evitarea alimentelor grase sau condimentate
Evitarea țigărilor, alcoolului
Scăderea în greutate
Antiacide lichide (hidroxid de aluminiu – hidroxid de magneziu), 30 ml la 30 min postprandial și la culcare
Simptome persistente
Fără esofagită
Antiacide – cu acid alginic (Gaviscon), 10 ml, la 30 min postprandial și la culcare
Medicamente prokinetice
Cisaprid, 10 mg de 4 ori/zi
Metoclopramid, 10 mg de 4 ori/zi
Blocanți ai receptorilor H2
Cimetidină, 400 mg de 2 or/zi
Ranitidină, 150 mg de 2 ori/zi
Famotidină, 20 mg de 2 ori/zi
Nizatidină, 150 mg de 2 ori/zi
Cu esofagită
Blocanți ai receptorilor H2 – regulat sau se dublează doza în funcție de severitate
Blocanți ai receptorilor H2 și agenți prokinetici
Inhibitor al pompei de protoni
Omeprazol, 20 mg în fiecare dimineață
Lansoprazol, 30 mg în fiecare dimineață
Chirurgie antireflux

variază de la eroziuni lineare foarte superficiale, asociate cu friabilitate, la ulcerații confluente, până la denudarea completă a mucoasei. Puțini pacienți prezintă epiteliul lui Barrett, epiteliu columnar în esofag, produs de refluxul cronic sever și asociat cu un risc crescut de transformare în adenocarcinom.

Tratament și prognostic

Boala de reflux gastroesofagian este o problemă cronică ce poate crește sau scădea în intensitate, recăderile fiind frecvente. La pacienții fără esofagită, obiectivul terapeutic este simplu: ameliorarea simptomelor legate de aciditate. La pacienții cu esofagită, scopul final constă în vindecarea sau minimalizarea esofagitei, în timp ce se încearcă prevenirea complicațiilor viitoare. După cum se arată în tabelul 34-1, modificarea condițiilor de viață rămâne piatra de temelie a tratamentului eficient antireflux și care poate fi curativ la pacienți cu simptome ușoare. Pacienții cu simptome mai severe fără esofagită răspund în general la acid alginic, medicamente prokinetice sau la blocanți ai receptorilor H_2. Medicamentele prokinetice, cum ar fi cisapridul, acționează prin creșterea presiunii SEI, îmbunătățirea contracțiilor esofagiene și favorizarea evacuării gastrice, dacă este întârziată. Blocanții receptorilor H_2 acționează strict prin scăderea secreției acide. Pacienții cu esofagită necesită în general un blocant H_2, de obicei într-o doză administrată în două prize zilnice, pentru vindecarea leziunilor mucoasei. Pacienții cu simptome netratabile sau cu esofagită ulcerativă pot necesita un inhibitor al pompei de protoni pentru a-și controla boala, prin scăderea marcată a secreției acide. Terapia cronică este necesară la pacienții cu simptome severe datorate refluxului și la cei cu esofagită. Tratamentul chirurgical este rezervat pentru acei pacienți tineri și sănătoși care necesită medicamente cu activitate intensă în doze mari, pentru a-și controla boala de reflux. Sunt disponibile câteva proceduri, dar în general toate constau în reîntoarcerea herniei hiatale și joncțiunii esogastrice în abdomen, restabilind funcția SEI, prin acoperirea esofagului inferior cu un manșon de mușchi gastric fundic.

Complicații

Complicațiile refluxului gastroesofagian includ strictura esofagiană (peptică), ulcerul esofagian, esofagul lui Barrett, aspirația pulmonară și hemoragia GI superioară.

TULBURĂRI DE MOTILITATE ALE OROFARINGELUI ȘI ESOFAGULUI

Tulburări orofaringiene

Definiție și patogeneză

Problemele de motilitate orofaringiană pot proveni din disfuncția SES, tulburări neurologice (accidentele cerebrovasculare sunt foarte frecvente), afecțiuni ale mușchilor scheletici sau leziuni structurale locale (Tabel 34-2). Reprezintă o problemă frecventă la populația vârstnică și se asociază frecvent cu un prognostic prost, datorită incidenței crescute a pneumoniei de aspirație.

TABELUL 34- 2 Afecțiuni clinice asociate cu disfagie orofaringiană*

Tulburări de motilitate ale sfincterului esofagian superior
Diverticulul Zenker
Strictură cricofaringiană
Afecțiuni neurologice
Boala cerebrovasculară
Poliomielita
Scleroza laterală amiotrofică
Scleroza multiplă
Tumori ale trunchiului cerebral
Afecțiuni ale mușchilor scheletici
Polimiozita
Distrofii musculare
Myasthenia gravis
Miopatii metabolice (tireotoxicoza mixedem, miopatia steroidiană)
Leziuni structurale locale
Neoplasme
Compresiune extrinsecă (hipertrofie tiroidiană, coastă cervicală)
Rezecție chirurgicală a orofaringelui

*Numai enumerare a cauzelor majore sub fiecare subtitlu.

Manifestări clinice

Simptomele pot apare gradat sau au un debut brusc. Pacienții se prezintă cu o varietate de acuze, incluzând „lipirea" alimentelor în gât, dificultate la începutul deglutiției, regurgitații nazale și tuse în timpul deglutiției. Se mai pot plânge, de asemenea, de dizartrie sau de vorbire nazonată, datorită slăbiciunii musculare asociate.

Diagnostic

Anamneza este adesea caracteristică, iar anomaliile neurologice și musculare asociate, descoperite la examenul fizic, pot ajuta la efectuarea unui diagnostic etiologic corect. Cine-esofagografia cu secvență rapidă este necesară pentru a evalua adecvat anomaliile care apar în cursul deglutiției, pe o perioadă de mai puțin de 1 secundă. Manometria esofagiană și endoscopia au rol diagnostic auxiliar.

Tratament și prognostic

Tratamentul constă în corectarea cauzelor reversibile, incluzând boala Parkinson, myasthenia gravis, hiper sau hipotiroidismul și polimiozita. Din nefericire, majoritatea cazurilor nu sunt influențate de tratamentul medical sau chirurgical. Unele cazuri se pot ameliora sau rezolva cu timpul. De exemplu, mulți pacienți cu disfagie orofaringiană secundară accidentelor cerebrovasculare se ameliorează în decursul unei perioade de 3-6 luni. Alți pacienți necesită instruire în scopul folosirii diverselor manevre și tehnici de înghițire, pentru a realiza o înghițire adecvată și sigură. Această reabilitare poate fi întreprinsă de un terapeut specializat pentru educarea înghițirii și vorbirii, folosind cine-esofagografia cu diverse tipuri de alimente pentru a ajuta la planificarea și evaluarea terapiei. Rareori, pacienții pot fi ajutați printr-o miotomie cricofaringiană, care întrerupe SES.

TABELUL 34- 3 Tulburări motorii esofagiene

	Achalasie	Sclerodermie	Spasm esofagian difuz
Simptome	Disfagie Regurgitația materialului nonacid	Boală de reflux gastroesofagian Disfagie	Durere toracică substernală (angina-like) Disfagie cu durere
Aspect radiologic	Esofag dilatat, umplut cu lichid Strictură distală "în cioc de pasăre"	Esofag fără peristaltică Reflux liber Strictură peptică	Contracții simultane necoordonate
Date manometrice			
Sfincterul esofagian inferior	Presiune crescută în repaus Relaxare incompletă sau anormală în timpul deglutiției	Presiune scăzută în repaus	Presiune normală
Corpul esofagian	Contracții de mică amplitudine, simultane, după deglutiție	Contracții peristaltice de mică amplitudine sau fără peristaltică	Un grad de peristaltică Contracții nonperistaltice difuze și simultane, ocazional de mare amplitudine

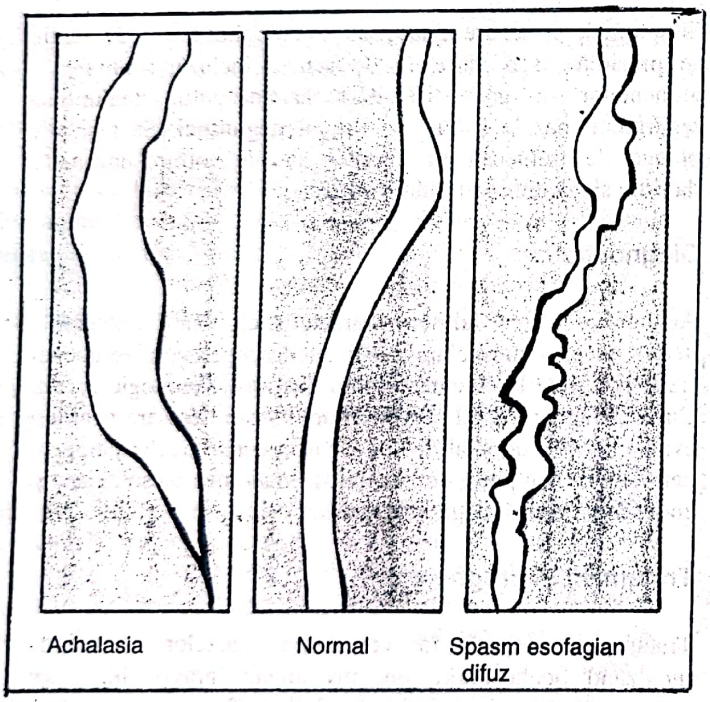


Figura 34-3

Aspectul radiologic al achalasiei (stânga) și al spasmului difuz esofagian (dreapta). În achalasie corpul esofagian este dilatat și se termină cu un segment îngustat sau "în cioc de pasăre". Aspectul de contracții numeroase simultane este tipic pentru spasmul esofagian difuz. (Prin amabilitatea dr. EE Templeton și dr. CA Rohrmann. Din Pope CE II: *In* Sleisenger MH, Fordtran JS [eds.]: Gastrointestinal Disease. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1983.)

Tulburări esofagiene

Definiție și patogeneză

Tulburările de motilitate ale corpului esofagului pot proveni din afecțiuni ale mușchilor netezi (de ex., sclerodermia) sau ale sistemului nervos intrinsec (de ex., achalasia, boala Chagas). În achalasie, pierderea celulelor ganglionare din plexul Auerbach conduce la creșterea tonusului și afectarea relaxării SEI, în asociere, de asemenea, cu peristaltică absentă. Cauza altor tulburări de motilitate, cum ar fi spasmul esofagian difuz și variantele sale, este nesigură.

Manifestări clinice

Cele trei cele mai frecvente tulburări de motilitate sunt achalasia, sclerodermia și spasmul esofagian difuz, fiecare dintre acestea prezentând un aspect unic al simptomelor (Tabel 34-3).

Diagnostic

Anamneza este adesea foarte sugestivă și cine-esofagografia (Fig.34-3), combinată cu manometria esofagiană (vezi Tabelul 34-3) confirmă diagnosticul în majoritatea cazurilor. Un carcinom infiltrativ al cardiei gastrice poate mima achalasia; de aceea, endoscopia cu biopsii constituie o parte importantă a evaluării.

Tratament și prognostic

Achalasia răspunde de obicei la dilatația bruscă a SEI cu un sac pneumatic, procedură care rupe unele dintre fibrele musculare sfincteriene. Miotonia chirurgicală (procedura Heller) este benefică pentru acei câțiva pacienți care nu răspund la dilatația pneumatică. Terapia pentru sclerodermie include tratamentul agresiv al GERD, deoarece mai mult de jumătate dintre acești pacienți au esofagită. Pacienții cu spasm esofagian difuz și cu variantele sale pot răspunde la

nitroglicerină şi la agenţi anticolinergici sau la blocante ale canalelor de calciu, deşi rezultatele sunt adesea decepţionante. Ocazional, aceşti pacienţi, în special dacă au disfagie severă şi scădere în greutate, îşi pot ameliora simptomatologia prin dilataţie pneumatică sau printr-o miotomie esofagiană lungă.

ALTE AFECŢIUNI ESOFAGIENE

Carcinomul esofagului este discutat în cap.37.

Inele şi membrane

Acestea pot apare în esofagul proximal sau distal (inelul lui Schatzki). Cauza este incertă, dar pot fi congenitale sau secundare GERD. Sindromul Plummer-Vinson, constă din membrană esofagiană superioară, disfagie şi anemie feriprivă, de obicei la femei de vârstă adultă. Multe inele şi membrane, sunt asimptomatice, dar disfagia este regula, dacă diametrul luminal este <13 mm, dar este improbabilă, dacă diametrul inelului este >20 mm. Pacienţii acuză disfagie intermitentă pentru alimente solide, cum ar fi pâinea sau friptura. Ocazional, ei se pot prezenta cu obstrucţie esofagiană totală brusc instalată, produsă de carne – "sindromul fripturii de casă". Inelele şi membranele pot fi uşor dislocate mecanic sau cu dilatatoare orale.

Esofagita iatrogenă

Lezarea esofagiană iatrogenă poate fi produsă prin ingerarea de comprimate sau de material caustic. Peste jumătate din cazurile de esofagită indusă "de pilulă" provin din ingerarea de tetraciclină şi de derivaţii acesteia, în special doxiciclină. Alte tratamente frecvent prescrise provocatoare de leziune esofagiană, includ clorura de potasiu, cu eliberare lentă, sulfatul de fier, chimidina, steroizii şi agenţii antiinflamatori nesteroidieni. O caracteristică comună este constituită de istoricul ingestiei improprii de comprimate, inclusiv administrarea pilulelor cu lichide prea puţine sau absente sau administrarea lor chiar înainte de culcare sau în poziţie de decubit dorsal. Pacienţii se prezintă de obicei cu odinofagie şi disfagie. O anamneză atentă poate conduce la diagnostic, iar endoscopia confirmă prezenţa eroziunilor sau ulceraţiilor mucoasei. Simptomele se rezolvă de obicei când medicamentul este oprit. Este importantă educarea acestor oameni în legătură cu tehnicile adecvate de ingerare a medicamentelor. Ingestia de substanţe caustice, fie acizi tari, fie baze tari (Drano) este în general accidentală, la copii sau ca urmare a unor încercări suicidare la adulţi. Aceşti agenţi produc lezare esofagiană severă. conducând la necroză şi eventual la formarea de stricturi. Pacienţii cu ingestie de substanţe caustice se prezintă cu disfagie, odinofagie, dureri şi arsuri orale şi salivaţie excesivă. Steroizii şi antibioticele cu spectru larg sunt adesea folosite pentru a trata leziunile caustice, deşi eficacitatea lor este nesigură. Leziunile severe pot produce stricturi lungi, care pot fi dificil de tratat, chiar prin dilataţie orală.

Infecţia

Cele mai frecvente infecţii provocatoare de esofagită sunt fungice (Candida) şi virale (herpes, cytomegalovirus). Acestea survin de obicei la pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) sau la pacienţii cu terapie imunosupresivă. Cu toate acestea, aceste infecţii apar de asemenea la pacienţii cu defecte imune mai puţin severe (diabetici, vârstnici malnutriţi, pacienţi postoperatori, trataţi cu antibiotice şi steroizi) şi ocazional apar la indivizi altfel sănătoşi. Odinofagia şi disfagia severă sunt simptomele comune care rezultă din inflamaţia şi ulceraţia mucoasei. Diagnosticul este cel mai bine efectuat prin vizualizare endoscopică, cu biopsii şi periaj bioptic.

BIBLIOGRAFIE

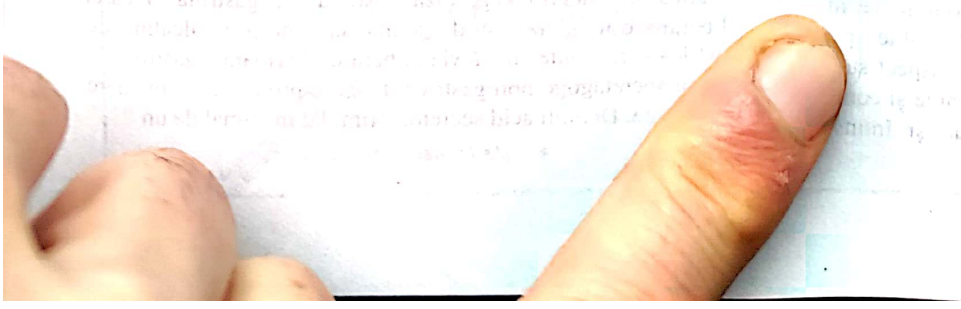
Baron TH, Richter JE: The use of esophageal function tests. Adv Intern Med 1993; 38:3661.

Castell DO, Donner MW: Evaluation of dysphagia: A careful history is crucial. Dysphagia 1987; 2:65.

De Vault KR, Castel DO: Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Mayo Clin Proc 1994; 69:867.

Richter JE: Motility disordes of the esopphagus. *In* Yamada T (ed.): Textbook of Gastroenterology. Philadelphia, JB Lippincott, 1996.

Wilcox CM. Karove MW: Esophageal infections: Etiology, diagnosis, and management, Gastroenterology 1994; 2:188.



35

Bolile stomacului şi duodenului

Stomacul este un organ de capacitate, situat între esofag şi intestine care funcţionează (1) ca un rezervor în care se depozitează, se amestecă şi apoi se expulzează alimentele în duoden şi (2) ca locul primar al secreţiei acide, care este importantă pentru digestia alimentelor şi pentru protejarea organismului de toxinele şi bacteriile ingerate. Acest capitol trece în revistă problemele medicale frecvente asociate cu perturbarea fiziologiei gastroduodenale. În mod specific sunt discutate bolile acidopeptice, incluzând ulcerele gastric şi duodenal, sindromul Zollinger-Ellison şi gastrita şi anomaliile evacuării gastice, asociate cu greaţă şi vomă.

FIZIOLOGIA GASTRICĂ NORMALĂ

Evacuarea gastrică

Pe măsură ce alimentele intră în stomacul proximal, inhibiţia tonusului fundic, mediată vagal (relaxare receptivă), permite depozitarea alimentelor fără o creştere a presiunii intragastrice. Lichidele ingerate sunt dispersate în tot stomacul într-o manieră rapidă şi apoi sunt golite primar prin contracţii tonice de nivel jos, care generează un gradient de presiune dinspre stomacul proximal spre duoden. După o perioadă iniţială de depozitare în stomacul proximal (aproximativ 30 de minute), solidele sunt redistribuite spre antru, unde sunt amestecate prin contracţii segmentare. Aceste contracţii survin în număr de peste trei ori pe minut şi au origine într-un pacemaker situat în porţiunea mijlocie a corpului gastric, de-a lungul marii curburi. Alimentele amestecate sunt împinse mai departe spre pilor. Această valvă se îngustează expulzând în duoden numai particule de mâncare care au fost reduse la ≤ 1 mm, în timp ce particulele mai mari sunt forţate înapoi pentru procesare ulterioară. Mecanismele locale, incluzând pH scăzut, osmolaritatea crescută, acizii graşi şi densitatea calorică, controlează evacuarea lichidelor şi solidelor pe calea nervului vag şi a hormonilor, cum sunt secretina, colecistokinina, polipeptidul inhibitor gastric şi glucagonul. Solidele nedigerabile sunt golite diferenţiat. Particulele >1mm³ nu pot fi evacuate prin unde contractile în stare postnutriţională, ci, mai degrabă, sunt golite printr-un complex motor migrant interdigestiv. Acest aspect survine în stare de foame la fiecare 90 până la 120 minute şi constă într-o serie de contracţii, începute în stomac şi întinse spre intestinul subţire.

Secreţia gastrică

Atât acidul clorhidric (HCl), secretat de celulele parietale, cât şi pepsinogenul, secretat iniţial de celulele principale se află în mucoasa gastrică, predominant în corpul şi fundul stomacului. Aceşti doi agenţi sunt secretaţi în paralel; nu se cunoaşte nici o situaţie în care să existe o secreţie selectivă pentru HCl sau pentru pepsinogen. Trei substanţe chimice endogene stimulează secreţia de acid: acetilcolina, gastrina şi histamina (Fig.35-1). Acetilcolina este eliberată local din terminaţiile nervoase vagale (colinergice) din stomac, stimulate prin reflexele de întindere din stomac sau prin faza cefalică a secreţiei gastrice (vederea, mirosul, gustul sau ideea de mâncare). Stimularea vagală determină de asemenea o eliberare moderată de gastrină. Gastrina este eliberată din celulele principale din antrul gastric, prin prezenţa alimentelor (în special aminoacizi) în lumenul gastric, prin alcalinizarea lumenului gastric sau prin eliberarea neurală de peptid eliberator de gastrină (GRP). Eliberarea gastrinei este oprită de nivelele scăzute de pH şi de hormonul somatostatină. Histamina se găseşte în mastocitele din peretele gastric, în proximitatea celulelor principale. Rolul şi controlul eliberării locale de histamină este necunoscut, dar histamina şi analogii săi structurali sunt substanţe secretagoge gastrice puternice, când sunt administrate pe cale sistemică; folosirea antagoniştilor receptorilor H_2 inhibă marcat secreţia HCl în stomac.

Secreţia acidă în stomacul în repaus, nealimentat, nu se corelează cu nivelele gastrinei serice, ci este în relaţie în primul rând cu tonusul vagal şi cu prezenţa sau absenţa bacteriei *Helicobacter pylori*. Un tonus vagal crescut poate determina hipersecreţie bazală, în timp ce infecţia cu *H.pylori* poate scăderea debitul acid bazal. Secreţia bazală de acid variază între 1 şi 2 mEq/oră la bărbaţi şi este mai mică la femei, dar limitele normale variază considerabil. Ca răspuns la alimentaţie, secreţia acidă este stimulată în trei faze: faza cefalică, via nervul vag, faza gastrică via gastrină, a cărei eliberare este stimulată de aminoacizi şi prin alcalinizare gastrică şi faza intestinală via eliberare ulterioară a gastrinei şi a altor secretagoge non gastrice de către produsele alimentare nedigerate. Debitul acid secretor, stimulat maximal de un

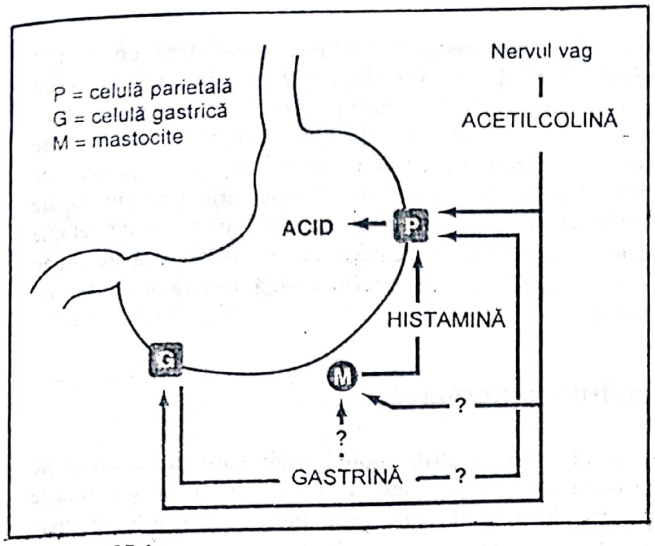


Figura 35-1

Celula parietală cu trei receptori – pentru histamină, gastrină şi acetilcolină.Toate cele trei substanţe acţionează pentru a stimula ATP-aza de K^+ şi H^+ (pompa de hidrogen de pe partea luminală a celulei). Cu toate acestea, caracteristicile fiecărui compus diferă suficient pentru a se sugera că fiecare acţionează pe un receptor diferit. Histamina produce creşterea adenilciclazei intracelulare şi a AMP ciclic, care, la rândul său activează sau creşte cantitatea de ATP-ază de K^+ şi H^+ . Medicamentele colinergice şi gastrina produc influxul Ca^{2+}, care activează la rândul său ATP-aza de K^+ şi H^+ . (Din Richardson CT: Peptic ulcer: Pathogenesis. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC: [eds.]: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 653.).

prânz, sau de substanţe secretagoge (pentagastrină), poate creşte până la 50 mEq/h. Raportul debit acid bazal pe debit acid maximal (MAO) , care este de obicei mult sub 50%, este uneori determinat în studiul pacienţilor cu căi secretorii anormale.

Secreţia pepsinogenului se află sub control vagal. Pepsinogenul este transformat în pepsină în lumenul gastric, sub acţiunea acidului. În stomac are loc o digestie relativ redusă, dar eliberarea de peptide şi aminoacizi sub acţiunea pepsinei favorizează declanşarea eliberării altor hormoni digestivi, cum ar fi gastrina şi colecistokinina. Factorul intrinsec, o glicoproteină al cărui rol primar constă în facilitarea absorbţiei vitaminei B12 , este secretat de celulele parietale în aceleaşi condiţii stimulatorii HCl.

Bariera mucoasă normală

Stomacul şi duodenul au câteva mecanisme de apărare dezvoltate pentru a proteja mucoasa de acţiunea mixtă a acidului şi pepsinei din sucul gastric (Fig.35-2). Un înveliş subţire de mucus este format continuu, întinzându-se protector asupra celulelor mucoasei. Această activitate scade expunerea celulelor la acidul din lumenul gastric. Bicarbonatul de sodiu este secretat din celulele epiteliale de la suprafaţa stomacului şi duodenului ca răspuns la un pH<3. Bicarbonatul neutralizează HCl care difuzează înapoi spre lumen. Celulele epiteliale cad şi se refac în mod constant, astfel încât celulele distruse sunt înlocuite prompt. Celulele epiteliale migrează, de asemenea, pentru a acoperi zonele denudate şi contribuie în acest mod la refacerea epitelială. Prostaglandinele joacă un rol important în protejarea mucoasei gastroduodenale prin stimularea secreţiei de mucus şi de bicarbonat menţinând fluxul sanguin în timpul perioadelor de potenţială leziune şi probabil prin inhibarea secreţiei acide. Prostaglandinele tisulare scad cu vârsta şi sunt inhibate de medicamente frecvent ingerate, cum ar fi agenţii antiinflamatori nesteroidieni (AINS).

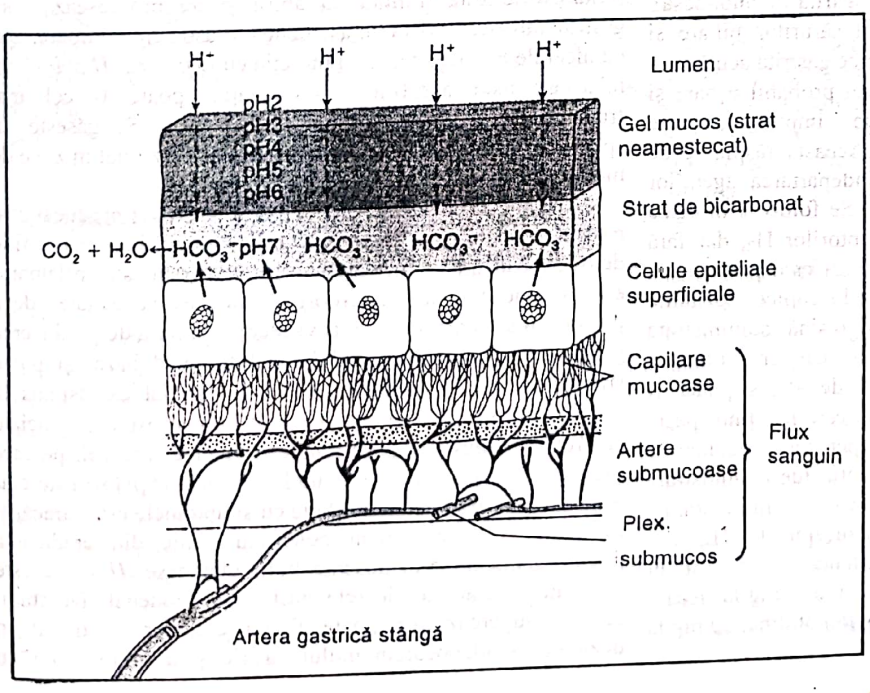


Figura 35-2

Model ilustrativ pentru mecanismele care menţin integritatea mucoasei. Celulele epiteliale superficiale secretă mucus şi bicarbonat care ajută la menţinerea unui gradient de pH între lumen şi mucoasă şi la protecţia celulelor epiteliale subiacente de leziunea produsă de acid şi de pepsină. Se crede, de asemenea, că fluxul sanguin al mucoasei este un mecanism important în menţinerea integrităţii mucoasei (Din Richardson CT: Peptic ulcer: Pathogenesis. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC [eds.]: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 654.)

GASTRITA

Gastrita poate fi definită pe baza aspectului său macroscopic, histopatologic sau al prezentării clinice, dar nici una din aceste definiții nu este perfectă. Termenul de gastrită, care implică inflamație, reprezintă o denumire greșită, deoarece în unele dintre entitățile incluse lipsesc modificările inflamatorii importante, un exemplu fiind eroziunile datorate aspirinei sau AINS. Gastrita se poate asocia cu disrupția vizibilă a mucoasei gastrice (eroziuni) sau cu o mucoasă macroscopic normală. Este adesea implicată asocierea cu dureri abdominale cronice, dar legătura dintre simptome și gastrită este greu de stabilit. De exemplu, AINS produc atât leziuni gastrice, cât și simptome, dar nici una dintre acestea nu este predictivă pentru cealaltă. Diagnosticul de gastrită poate fi suspectat dacă se ia o anamneză atentă; cu toate acestea, endoscopia cuplată cu biopsii reprezintă cea mai bună metodă de diagnostic.

Gastrita erozivă sau hemoragică

În aceste forme de gastrită, infiltrarea laminei propria cu celule inflamatorii însoțește eroziunile superficiale, care pot fi difuze sau localizate. Spre deosebire de ulcere, eroziunile sunt breșe superficiale, care nu se extind mai profund de mucoasă și de aceea nu produc perforație sau hemoragie severă. Mecanismul lezării mucoasei este adesea neclar și probabil multifactorial. Anumite droguri, în special aspirina, AINS și etanolul, lezează mucoasa prin supresia prostaglandinelor endogene și prin producerea leziunilor locale. Gastrita legată de stress reprezintă leziunea erozivă acută a stomacului în multe situații medicale sau chirurgicale severe, sângerarea fiind o complicație. Etiologia este multifactorială, rezultând din compromiterea vascularizației mucoasei sau a altor elemente ale barierei mucoasei în prezența retrodifuziei acidului. Gastrita poate fi de asemenea atribuită, uneori, evenimentelor specifice, cum ar fi iradierea, ingestia de alcaline și, rareori, infecției bacteriene (gastrita flegmonoasă). După intervențiile chirurgicale, refluxul sărurilor biliare și /sau al enzimelor pancreatice poate produce gastrită acută.

Multe cauze de gastrită erozivă sunt probabil ușoare și scapă diagnosticului. O complicație importantă este sângerarea din eroziunile superficiale. Aceasta răspunde de obicei la măsuri conservatoare și la îndepărtarea agenților precipitanți, dacă aceștia sunt cunoscuți. Se folosesc în egală măsură antiacidele sau antagoniștii receptorilor H_2, dar fără eficiență dovedită. Sângerarea severă, dacă este produsă de leziuni izolate, poate fi supusă terapiei endoscopice. Leziunile hemoragice difuze pot răspunde la vasopresină, administrată intravenos sau intraarterial, printr-un cateter controlat angiografic. În general, gastrita legată de stress poate fi diminuată sau prevenită dacă pH gastric este menținut peste 3,5, un nivel al pH la care activitatea pepsinei este marcat redusă. Aceasta poate fi facilitată prin antiacide administrate cu picătura sau prin antiacide administrate 15-30 ml pe oră, pe calea unui tub nazogastric. Antagoniștii receptorilor H2 sunt aprobați pentru uz intravenos; o perfuzie lentă este eficientă în situații de creștere a pH gastric (cimetidină, 300 mg la fiecare 8 ore; ranitidină, 50 mg la fiecare 12 ore; famotidină, 20 mg la fiecare 12 ore). Perfuzia continuă poate oferi un control neîntrerupt al pH; de exemplu, o perfuzie de cimetidină (300 mg doza de atac, 37,5 mg/oră) produce o neutralizare gastrică eficientă. Sucralfatul, într-o doză de 1 g la fiecare 4 sau 6 ore este de asemenea eficient în diminuarea sângerării produse de stress. Tratamentul profilactic al sângerării gastrointestinale trebuie să fie rezervat pacienților din unitățile de terapie intensivă ATI, dacă au coagulopatie, insuficiență de organ multisistemică (în special insuficiență respiratorie), leziuni cerebrale sau arsuri.

Gastrita nonerozivă

Această formă de gastrită implică modificările inflamatorii ale mucoasei, care adesea sunt macroscopic normale și cărora le lipsește, după cum sunt denumite, modificările erozive. Gastrita nonerozivă poate fi clasificată în fundică (tipul A) sau antrală (tipul B), în funcție de locul afectării primare sau în superficială, profundă sau atrofică, cu elemente glandulare diminuate sau absente și subțierea mucoasei.

În gastrita fundică sau tip A, modificările inflamatorii maxime apar de-a lungul marii curburi, în zona fundului și corpului gastric, cu inflamație minimă sau absentă, în centru. Anticorpii față de celulele parietale sunt prezenți la majoritatea pacienților, și se poate dezvolta anemia pernicioasă, sugerând un mecanism imunologic. Prin atrofia glandelor fundice rezultă hiposecreție de acid. Absența relativă a leziunilor antrale este răspunzătoare de capacitatea multora dintre acești pacienți de a dezvolta hipergastrinemie marcată, pe măsură ce inhibiția prin feed-back a eliberării de acid sau de gastrină este pierdută. Acest tip de gastrită poate fi o componentă normală a îmbătrânirii , dar numai o mică parte dintre indivizii afectați dezvoltă anemie pernicioasă. Acești pacienți au un risc crescut de carcinoid gastric și de adenocarcinom. Nu există o terapie specifică pentru gastrita fundică.

În gastrita antrală sau tip B, componenta predominant inflamatorie este limitată la antru și nu progresează spre gastrită atrofică; există de asemenea, o asociere izbitoare, atât cu ulcerele peptice, cât și cu infecția cu *H pylori*. *H.pylori*, un microorganism aerofilic gram-negativ, poate fi cel mai frecvent agent infecțios uman de pe glob. Se găsește, în special, în stomac, dar poate fi identificat ocazional în zone de metaplazie gastrică (de ex.bulbul duodenal).

Organismul trăiește în criptele gastrice producând o gastrită caracterizată histologic printr-un infiltrat neutrofilic dens. Mecanismul prin care se produce răspunsul inflamator este necunoscut, dar microorganismul are capacitatea de a produce o varietate de factori virulenți. În afară de producerea gastritei, *H.pylori* poate inhiba debitul acid bazal și poate stimula eliberarea gastrinei serice, în special ca răspuns la alimente. *H.pylori* este detectat prin biopsii tisulare, asociate cu frotiu, culturi sau determinarea prezenței ureazei, pe care organismul o produce din abundență. Deși *H.pylori* este clar asociat cu gastrita antrală, relația cu simptomele este săracă, și nu pare să existe vreun beneficiu clinic din eradicarea microorganismului în absența bolii ulceroase. *H.pylori* este frecvent asociat cu ulcerele gastric și duodenal, iar studii recente sugerează că poate fi un cofactor important în dezvoltarea adenocarcinomului gastric și a limfoamelor cu

celule B antrale primare, cunoscute şi sub denumirea de limfom cu ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT). Regresia completă a acestor leziuni a fost evidenţiază după eradicarea *H.pylori* prin terapia antibiotică.

BOALA ULCEROASĂ PEPTICĂ A STOMACULUI ŞI DUODENULUI

Epidemiologie

Prevalenţa în timpul vieţii a bolii ulceroase peptice este de aproximativ 10%, cu o prevalenţă aproximativ egală la bărbaţi şi femei. Ulcerele duodenale sunt mai frecvente decât ulcerele gastrice. Incidenţa bolii ulceroase creşte cu vârsta, ceea ce poate fi explicat prin folosirea mai frecventă a AINS la vârstnici şi prin reducerea prostaglandinelor tisulare cu vârsta . La unii pacienţi cu ulcere peptice factorii genetici par să fie importanţi. Există o incidenţă crescută la rudele de gradul întâi ale pacienţilor cu ulcer duodenal şi o asociere pozitivă cu nivelele crescute de pepsinogen I seric, care pare să fie moştenit ca o tară dominantă şi poate reflecta masa totală a celulelor principale. Alţi factori predispozanţi pentru boala ulceroasă includ fumatul (posibil datorită secreţiei diminuate pancreatice de bicarbonat), fondul etnic (negrii pot dezvolta ulcere la vârste mai precoce) şi anumite boli (BPOC, ciroza, hiperparatiroidismul, insuficienţa renală cronică – în special după transplant – şi policitemia vera). Indiferent de vârstă, folosirea AINS creşte incidenţa eroziunilor superficiale de mucoasă gastrică şi a ulcerelor gastrice. Ulcerele duodenale survin de asemenea ca rezultat al folosirii AINS, dar într-un grad mai mic decât ulcerele gastrice. Riscul de ulcer nu pare să depindă de tipul de AINS folosite. Dovezile care susţin că glucocorticoizii produc ulcer sunt controversate, dar acesta este probabil produs de folosirea concomitentă a AINS. Posibilul rol al factorilor psihologici este neclar, dar stress-ul emoţional poate creşte secreţia gastrică, în special în starea bazală. Deşi s-a sugerat că incidenţa, pe ansamblu, a bolii ulceroase este în scădere, aceasta nu reflectă probabil o modificare adevărată a istoriei naturale a bolii. În ultimele trei decenii, ratele mortalităţii, intervenţiilor chirurgicale şi consultaţiilor ambulatorii pentru boala ulceroasă au scăzut cu peste 50%.

Fiziopatologie

Ulcerele peptice apar ori de câte ori balanţa normală dintre acid-pepsină şi factorii de apărare ai mucoasei este afectată (Fig.35-3). Prezenţa acidului este obligatorie pentru formarea ulcerului peptic; marea majoritate a pacienţilor au secreţia acidă în limite normale. De aceea, evenimentul primar în formarea unui ulcer este afectarea factorilor de apărare a mucoasei normale. Din nefericire, cum se întâmplă aceasta este insuficient cunoscut. Se crede, în prezent, că H.pylori, AINS şi acidul sunt cei mai importanţi factori în dezvoltarea ulcerelor peptice. AINS acţionează probabil prin inhibarea factorilor de apărare a mucoasei gastroduodenale. Ulcerele idiopatice reprezintă acum ≤ 10% din toate ulcerele gastrice şi aproape nici unul dintre ulcerele duodenale.

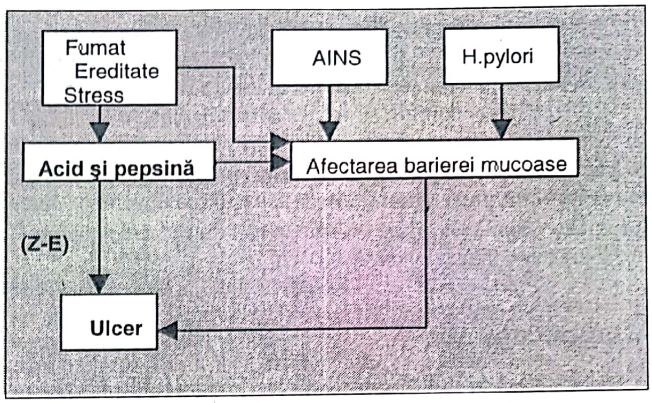


Figura 35-3

Activitatea peptică şi acidul depăşesc capacitatea de apărare a mucoasei pentru a produce ulcere, cel mai frecvent atunci când bariera mucoasă este afectată de factori exogeni. Doi factori, AINS şi infecţia cu H.pylori, par a fi în legătură cu afectarea barierei mucoase. Hipersecreţia acidului gastric în sindromul Zollinger-Ellison (Z-G) este o excepţie în care ulcerele survin în absenţa infecţiei cu *H.pylori*. În boala ulceroasă obişnuită , alţi factori de risc sunt de asemenea importanţi (fumatul, factorii genetici şi stressul psihologic), dar datele sunt controversate cu privire dacă aceşti factori afectează apărarea mucoasei, modulează secreţia de acid sau ambele (Adaptat după Sull AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. N Engl J Med 322:910, 1990. Copyright 1990. Massachusetts Medical Society. All rights reserved.).

H.pylori predispune la ulceraţie, fie în stomac, fie în ariile de metaplazie gastrică inflamate din bulbul duodenal. Virtual, 100% dintre pacienţi cu ulcer duodenal sunt infectaţi cu *H.pylori*, în timp ce aproximativ 70 până la 80% dintre pacienţii cu ulcere gastrice sunt infectaţi. Ulcerele gastrice la pacienţii care nu sunt infectaţi cu *H.pylori* sunt asociate de obicei cu folosirea AINS sau cu sindromul Zollinger-Ellison. Terapia antibiotică de eradicare a *H.pylori* scade marcat rata recurenţei ulcerelor duodenale. Pe de altă parte, *H.pylori* se află în proporţii substanţiale la subiecţii sănătoşi normali crescând în prevalenţă de la <10% la subiecţii sub vârsta de 30 ani la >60% la subiecţii peste vârsta de 60 de ani. De aceea, majoritatea pacienţilor cu *H.pylori* nu dezvoltă niciodată un ulcer, indiferent de nivelele de acid, sugerând că alţi cofactori trebuie să fie importanţi în geneza bolii ulceroase.

Manifestări clinice

Deşi multe ulcere pot fi asimptomatice, în special la vârstnici, majoritatea, pacienţilor cu ulcere peptice se prezintă cu dureri epigastrice. Durerea , descrisă frecvent ca arsură sau roadere, apare cel mai tipic la 1-3 ore după masă, fiind ameliorată cu alimente sau antiacide, şi care poate trezi pacientul din somn. Cauza durerii este necunoscută, dar conceptul băii de acid pe o "rană deschisă" producând durere este simplist. Crizele dureroase tind să apară grupate, probabil pe o perioadă de câteva săptămâni şi au perioade subiacente de remisiune de durată variabilă. Durerea ulceroasă se remite în general înainte de vindecarea completă a ulcerului însuşi. În afara durerii,

pacienții cu ulcer peptic tind să aibă o varietate de simptome, care pot fi cel mai bine descrise ca "dispepsie" – balonare, greață, anorexie, eructații excesive și disconfort epigastric.

În absența complicațiilor, examenul fizic este rareori folositor în diagnosticul bolii ulceroase peptice. Adesea există o cantitate moderată de sensibilitate epigastrică, dar aceasta nu arată sigur prezența unui ulcer activ. Examenul fizic poate oferi de asemenea date despre una dintre celelalte boli asociate cu o diateză ulceroasă.

Complicații

Complicațiile nu sunt rare în ulcerul peptic. De fapt, s-a estimat că o treime din pacienții cu un diagnostic de ulcer prezintă una sau mai multe complicații de-a lungul vieții. Aceste complicații sunt principala indicație pentru intervenția chirurgicală în boala ulceroasă.

Hemoragia

Hemoragia dintr-un ulcer peptic reprezintă cea mai frecventă cauză de sângerare gastro-intestinală superioară (GI).Aceasta survine la 15% dintre pacienții ulceroși, poate fi prima manifestare a bolii și poartă o rată a mortalității generală de aproximativ 7%. Hemoragia din ulcer este frecventă în special la pacienții vârstnici și este probabil în relație cu folosirea de AINS, care nu sunt numai ulcerogenice, dar pot predispune un ulcer la sângerare. Factorii asociați cu un prognostic prost pentru un ulcer hemoragic sunt vârsta (>60), instabilitatea hemodinamică după sângerare, un număr excesiv de transfuzii de sânge (peste 6 unități în total), prezența bolilor concomitente și continuarea sau recurența hemoragiei în spital. Pacienții care au sângerat odată dintr-un ulcer peptic au un risc crescut pentru o nouă hemoragie (30-50% risc).

Ulcerele sângerează când craterul rupe un perete de vas. Ulcerele mari, adânci de pe mica curbură gastrică sau de pe fața posterioară a bulbului duodenal au o probabilitate mai mare de erodare a vaselor majore, determinând o hemoragie substanțială. Deși sângerarea din aceste vase mari nu cedează spontan și necesită terapie urgentă, la majoritatea ulcerelor (aproximativ 85%) se oprește hemoragia, cel puțin temporar. Tratamentul unui pacient care a sângerat dintr-un ulcer peptic este determinat în momentul diagnosticului endoscopic. Dacă ulcerul sângerează activ, poate fi tratat cu o sondă de contact termală (de ex. BICAP sau sondă radiantă), prin injecția unui agent vasoconstrictor (de ex., epinefrină) sau prin chirurgie de urgență. Nici un tratament farmacologic nu s-a dovedit a fi eficient în oprirea hemoragiei active. Terapia endoscopică are succes în >10% din cazuri, dar dacă este nereușită sau dacă hemoragia reapare, atunci intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare pentru toți pacienții, cu excepția celor identificați ca având risc scăzut. La acești pacienți, embolizarea angiografică a vasului sângerând poate fi o alternativă eficientă. Dacă ulcerul nu este hemoragic, trebuie lăsat, cu excepția pacienților cu ulcer lângă un vas vizibil. Acesta resângerează la aproximativ 50% dintre persoane în spital și trebuie, de aceea, suportată terapia endoscopică profilactică. Ulcerele hemoragice se pot vindeca la fel ca ulcerele nonhemoragice, iar urmărirea endoscopică nu este de obicei necesară. Eradicarea *H.pylori* sau terapia de menținere cu medicamente antisecretorii reduc riscul de resângerare.

Perforația

Un ulcer peptic poate eroda prin tot peretele duodenului sau stomacului. Uneori aceasta conduce la penetrarea unui organ adiacent, cum ar fi pancreasul, rezultând pancreatită și durere netratabilă. Mai frecvent, în special în ulcerele duodenale anterioare și în ulcerele micii curburi gastrice, există perforație liberă în cavitatea peritoneală. Această complicație apare la 5-10% dintre pacienții cu ulcere duodenale și la 2-5% dintre cei cu ulcere gastrice. Factorii care predispun la perforație sunt AINS și, posibil, stressul. Nu este rară perforația ca prim simptom al unui ulcer peptic, în special la vârstnici. Aspectul clinic este tipic cu cel pentru un abdomen acut, cu debut brusc al durerii abdominale severe, cu semne de vitație peritoneală (rigiditate a musculaturii abdominale, sensibilitate la decompresiune) și hipotensiune cu tahicardie. Pe radiografia efectuată în ortostatism, se poate demonstra de obicei prezența aerului liber în cavitatea abdominală. La majoritatea pacienților cu perforație liberă, intervenția chirurgicală de urgență este indicată pentru a repara sediul perforației și pentru lavajul cavității peritoneale. Deoarece acești pacienți au un risc crescut de probleme ulterioare cu boala ulceroasă, poate fi realizată o procedură chirurgicală definitivă în aceeași operație. La unii pacienți cu risc crescut, perforația poate fi lăsată să se vindece spontan, în timp ce pacientul este menținut pe aspirație nazogastrică, lichide, antibiotice și tratament cu antagoniști ai receptorilor H_2.

Stenoza

Cea mai puțin frecventă manifestare a bolii ulceroase (5%) în zilele noastre este stenoza, care conduce la simptome datorate evacuării gastrice întârziate, cu greață, vomă, dureri epigastrice, balonare și sațietate precoce. Această complicație este mai frecventă în ulcerele care afectează canalul piloric. În timp ce edemul înconjurător dintr-un ulcer acut poate produce simptome obstructive tranzitorii, care se rezolvă prin vindecarea ulcerului, obstrucția cronică este rezultatul atacurilor repetate de ulcerație acută, conducînd la formarea cicatricilor tisulare. La examenul fizic pacientul se poate prezenta cu clapotaj și cu semne de deshidratare. Datele de laborator pot arăta alcaloză metabolică și hipopotasemie prin vărsături incoercibile. Stenoza poate fi rapid demonstrată printr-o serie de radiografii GI sau printr-un test de încărcare cu ser fiziologic (>400 ml de suc gastric recoltat la 30 minute după instilarea a 750 ml de ser fiziologic printr-un tub nazogastric într-un stomac gol). Cauza specifică a stenozei poate fi cel mai bine demonstrată prin endoscopie. Trebuie făcută o încercare pentru a trata toți pacienții cu stenoză gastrică inițial prin mijloace medicamentoase – drenaj prin tub nazogastric, refacerea deficitului de lichide și electroliți, terapia cu antagoniști ai receptorilor H_2 și posibil nutriția parenterală.Cel puțin jumătate dintre pacienții tratați astfel, probabil cei cu edem ca și cauză a obstrucției, răspund la terapie, de obicei în decurs de 7 zile. Pe de altă parte, dacă ocluzia persistă, este necesară rezecția chirurgicală cu

TABELUL 35- 1 Teste diagnostice pentru Helicobacter pylori

Test	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Cost*	Foloseşte pentru urmărire ?
Teste invazive (fiecare necesită endoscopie)				
Histologie	93-99	95-99	+++	Da
Culturi	77-92	100	+++	Da
Testul bioptic la urează	89-98	93-98	+	+
Teste neinvazive				
Testul respirator cu uree ^{13}C	90-100	98-100	++	Da
Testul respirator cu uree ^{14}C	90-97	89-100	++	Da
Serologie	88-99	86-95	+	Nu pt.scurt timp

*Excluzând costul endoscopiei; Estimativ, După Richardson CT: Peptic ulcer: Pathogenesisi. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC: [eds.]:Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 653.

vagotomie sau posibil dilatația cu balonaş a pilorului.

Durerea netratabilă

Durerea din ulcerul peptic este uneori intratabilă dacă pacientul este compliant cu un regim de tratament. Cu anatagoniştii mai potenți ai receptorilor H_2 şi cu inhibitorii pompei de protoni, majoritatea ulcerelor se vindecă şi durerea se rezolvă. Persistența durerii la un ulcer nevindecat trebuie să ridice suspiciunea de necompliantă la terapia medicală, suopradozajul AINS sau, posibil, a unei stări hipergastrinemice. Un ulcer nevindecabil poate să reprezinte de asemeni penetrare posterioară sau într-un viscer adiacent.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv al ulcerului peptic depinde de vizualizarea craterului ulceros, prin inspecția directă endoscopică (metoda cea mai sensibilă şi mai specifică) sau indirect prin radiografii GI seriate. La pacienții tineri cu dispepsie, un trial empiric de terapie antiulceroasă este de dorit. Dacă se realizează o ameliorare promptă şi de durată, nu mai este necesară o evaluare de durată. La pacienții peste 50 de ani, cu scădere în greutate, anorexie sau suspiciune de malignitate, trebuie efectuată inițial endoscopia. Endoscopia este testul diagnostic preferat inițial, datorită disponibilității şi sensibilității sale şi datorită faptului că permite biopsierea ulcerelor gastrice şi obținerea de țesut pentru prezența *H.pylori*. Dacă se găseşte un ulcer gastric radiologic este imperios necesar să se demonstreze că acesta este benign, mai degrabă decât malign. Malignitatea trebuie suspectată pe o radiografie dacă (1) ulcerul este localizat complet în cadrul peretelui gastric sau al unei mase; (2) există nodularitatea masei ulceroase sau a mucoasei gastrice adiacente; (3) nu există pliuri care să iradieze spre marginile ulcerului; sau (4) – ulcerul este foarte mare. Cu toate acestea, endoscopia trebuie efectuată la toți pacienții cu ulcere gastrice pentru a obține specimene de citologie în perie şi un minimum de şase până la opt biopsii, pentru a exclude adecvat malignitatea.

Când prezența ulcerului peptic tipic a fost stabilită radiologic sau endoscopic, este important să se definească prezența *H.pylori*, deoarece terapia cu antibiotice şi eradicarea bacteriilor scade semnificativ rata recurenței ulcerului peptic. Diagnosticul poate fi stabilit endoscopic prin colorarea materialului bioptic prelevat din antrul gastric sau prin plasarea specimenului bioptic într-un mediu, permițând identificarea rapidă a ureazei. Testarea neinvazivă poate fi folosită la pacienții cu ulcer duodenal detectat radiologic, la pacienții cu un ulcer îndepărtat, care nu au primit tratament anti *H.pylori*, sau pentru a documenta eradicarea *H.pylori*. Măsurarea gastrinei serice sau a debitului acid gastric bazal şi maximal sunt indicate în numai câteva situații clinice. (Tabelul 35-1), în special în suspiciunea de gastrinom (va fi discutat ulterior). La un pacient cu boală ulceroasă intratabilă sau recurentă (5-10% din toate ulcerele) trebuie suspectate noncomplianța medicală, supradozarea sau continuarea AINS, folosirea aspirinei sau fumatului, hipersecreția gastrică, malignitatea, cauze neobişnuite de boală ulceroasă, cum ar fi boala Crohn, limfomul sau infecția. Poate fi, de asemenea, important diagnosticul prezenței infecției cu *H.pylori* (vezi secțiunea precedentă).

Multe afecțiuni comune pot produce dureri epigastrice care simulează boala ulceroasă. Acestea includ dispepsia funcțională, cancerul gastric, afecțiunile tractului biliar, pancreatita, esofagita, pleurezia, pericardita şi, rareori, un infarct miocardic inferior.

TABELUL 35- 2 Situații clinice în care măsurarea nivelelor gastrinei serice este indicată

Istoric familial de ulcer peptic
Ulcer asociat cu hipercalcemie sau alte manifestări de neoplazie endocrină multiplă tip I
Ulcere multiple
Ulcerație peptică a duodenului postbulbar sau a jejunului
Ulcerație peptică asociată cu diaree*
Diaree cronică neexplicată
Pliuri gastrice hipertrofiate pe Rx gastrointestinală superioară
Înainte de operație pentru ulcer "intratabil"
Ulcer recurent după intervenție chirurgicală

* Nu este datorată ingestiei de antiacide.
Adaptat după Schiller LR: Peptic ulcer: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 657.

Tratament

Majoritatea pacienților cu ulcere peptice pot fi tratați cu succes prin metode medicale. Intervenția chirurgicală este de obicei necesară numai pentru complicațiile bolii ulceroase. În plus, față de măsurile specifice descrise, toți pacienții cu ulcer peptic trebuie să întrerupă fumatul, să bea alcool numai cu moderație și să întrerupă folosirea aspirinei și AINS. Deși dieta a fost considerată odinioară ca fiind de mare importanță în tratamentul ulcerului peptic, nu există date care să susțină că modificările în dietă influențează rata vindecărilor.

Tratament medical

Tratamentul medical al bolii ulceroase este orientat spre eradicarea *H.pylori* și vindecarea ulcerului. Vindecarea ulcerului poate fi realizată prin scăderea secreției acide sau prin reducerea leziunilor mucoasei.

Diminuarea acidității gastrice

Un număr de agenți medicamentoși pot reduce rata secreției de acid prin acțiune pe diverse locuri ale celulei parietale normale sau hiperstimulate (Fig.35-4). Drogurile antimuscarinice (de ex.atropina) diminuează secreția acidă preprandial și stimulată alimentar, dar nu sunt folosite frecvent astăzi datorită reacțiilor adverse nedorite. Antagoniștii receptorilor H_2 sunt cele mai folosite și mai intens studiate medicamente în tratamentul bolii ulceroase. Sunt disponibile patru produse comerciale pentru tratamentul acut al ulcerelor duodenal sau gastric. Acestea includ cimetidina folosită într-o doză de 300 mg de patru ori pe zi, 400 mg de două ori pe zi sau 800 mg seara la culcare; ranitidina, 150 mg de două ori pe zi sau 300 mg seara la culcare; famotidina, 20 mg de două ori pe zi sau 4o mg la culcare; și nizatidina, 150 mg de două ori/zi sau 300 mg la culcare. Doza unică la culcare este la fel de eficientă ca regimurile cu doze multiple, cu complianță ameliorată. La aceste doze, toți antagoniștii receptorilor H_2 sunt egali fără nici un avantaj clinic al unuia asupra celorlalți trei. Tratamentul infecției cu *H.pylori*, ca și terapia de menținere, cu o doză pe jumătate la culcare, scade de asemenea incidența ulcerațiilor recurente. Aceste medicamente sunt remarcabil de sigure, dar au câteva reacții adverse. Majoritatea rapoartelor citează efectele cimetidinei și ranitidinei, deoarece aceste două medicamente au fost cel mai mult timp disponibile. Reacțiile adverse din partea sistemului nervos central (de ex.. cefaleea, confuzia mentală) sunt rare, reversibile și sunt întâlnite cel mai des la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Ginecomastia și impotența au fost comunicate la cimetidină, datorită efectului său antiandrogenic. Antagoniștii receptorilor H_2, în special cimetidina, pot inhiba de asemenea metabolismul altor droguri (de ex.: teofilina, warfarina și fenitoina) în ficat. Benzimidazolii substituiți sunt inhibitori extrem de potenți ai secreției acide, deoarece ei blochează enzima H^+, K^+-ATPaza, care se găsește pe suprafața secretorie a celulelor parietale și care mediază calea finală comună din lumenul gastric. Cele două droguri disponibile din această clasă sunt omeprazolul și lansoprazolul. Omeprazolul, la doze de 20 mg odată pe zi sau lansoprazolul, 30 mg zilnic, produc vindecarea ulcerului ceva mai bine decât antagoniștii receptorilor H_2, dacă aceștia sunt administrați în dozele standard. Deoarece ulcerele peptice se vindecă mult mai rapid cu ajutorul inhibitorilor pompei de protoni, acestea sunt drogurile de ales inițial pentru pacienții cu ulcere mari (>1,5 până la 2,0 cm diametru), la ulcerele complicate prin sângerare sau perforație și la cei cu probleme medicale semnificative asociate la care complicațiile, cum ar fi sângerarea, ar fi fatale. Hipoclorhidria susținută, produsă de omeprazol determină hipergastrinemie, care a determinat, la șoareci, apariția tumorilor carcinoide. Hipergastrinemia este reversibilă, cu toate acestea, iar astfel de tumori induse medicamentos nu au fost dovedite la oameni. Recent, omeprazolul a primit aprobarea Food and Drug Administration (FDA) pentru folosirea pe termen lung în esofagita de reflux.

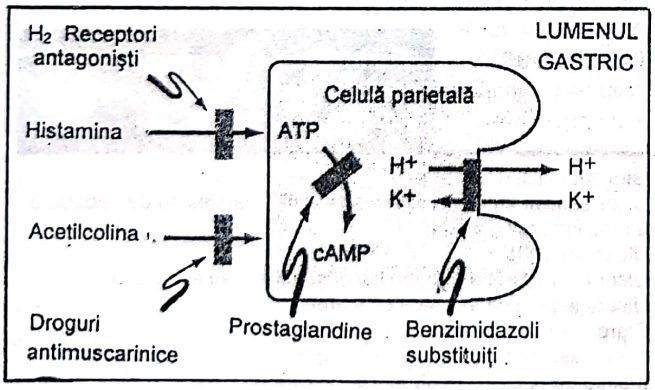


Figura 35-4

Locurile de acțiune a medicamentelor folosite pentru a inhiba secreția acidă. ATP = adenosin trifosfat; CAMP = adenosin monofosfat (După Peterson WL: Peptic ulcer: Medical therapy. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC [eds.]: Cecil Textbook of Medicine. 19th. Philadelphia, EB Saunders, 1992, p 659.)

Antiacidele care conțin hidroxid de aluminiu și de magneziu sunt foarte eficiente în vindecarea ulcerelor gastric și duodenal și sunt la fel de eficiente ca antagoniștii receptorilor H_2. Antiacidele în doze mici (de ex. un comprimat, cu capacitate neutralizantă de 25 mmol, de patru ori pe zi) sunt la fel de eficiente ca regimurile cu doze înalte. Chiar dozele mici de antiacide care conțin hidroxid de aluminiu au reacții adverse (constipație pentru aluminiu și diaree ușoară pentru magneziu). Datorită costului lor scăzut, antiacidele sunt rezervate în general pacienților cu fonduri limitate, care trebuie să achiziționeze medicamente.

Ameliorarea apărării mucoasei (Fig.35-5)

Sucralfatul este eficient pentru terapia acută a ulcerelor duodenale în doze de 1 g de 4 ori pe zi sau de 2 g de 2 ori pe zi și ca tratament de menținere într-o doză de 1 g de două ori pe zi. Rezultatele în ulcerele gastrice, sunt mai puțin bine studiate. Mecanismul de acțiune al sucralfatului este necunoscut, dar se susține teoretic faptul că acesta formează un înveliș vâscos deasupra craterului ulceros, împiedicând

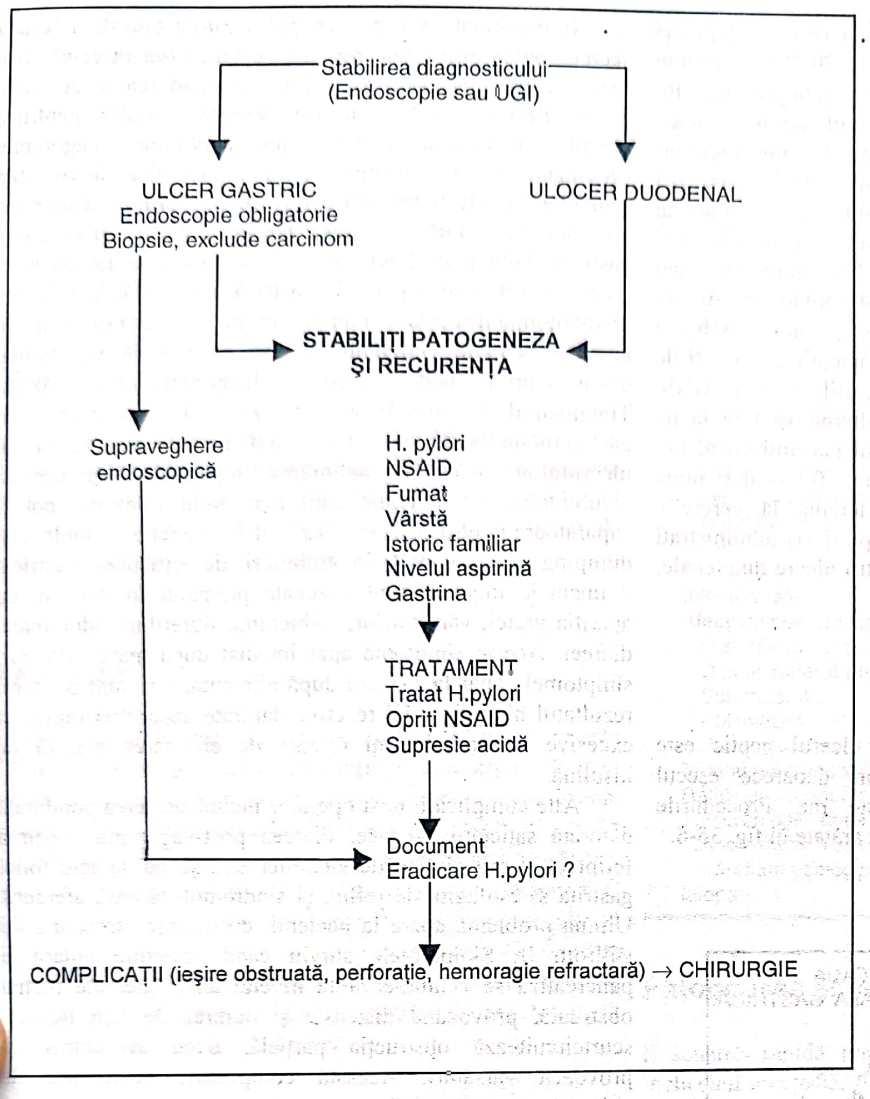


Figura 35-5

Algortim pentru abordarea şi tratamentul pacientului cu boală peptică ulceroasă. H. pylori =Helycobacter pylori; NSAID=nonsteroidal anti-inflamatory drug; UGI = gastrointestinal superior

acidul să ajungă în ţesutul regenerat; absoarbe pepsina; stimulează prostaglandinele endogene; distruge radicalii de oxigen şi recrutează factorul de creştere epidermică la locul ulcerului. Agentul este absorbit în cantitate minimă şi fără reacţii adverse. Prostaglandinele exogene, cum ar fi PGE_1, promovează probabil vindecarea ulcerului, fie la doze mici prin efect protector asupra mucoasei, fie la doze mai mari prin inhibarea secreţiei acide. Numai misoprostolul, o prostaglandină (E_1), analoagă, este comercial disponibilă; aceasta este aprobată la doze de 200 mg de 4 ori pe zi, numai pentru prevenirea ulcerelor gastrice induse de AINS, la pacienţii cu risc crescut de complicaţii ale ulcerului (boală ulceroasă anterior, vârstnici). Scade semnificativ atât incidenţa ulcerelor gastrice, cât şi a celor duodenale induse de AINS.

Peste 80% din ulcerele duodenale se vindecă după 6-8 săptămâni de tratament, fie cu antagonişti ai receptorilor H_2, fie cu sucralfat (4 săptămâni cu inhibitori ai pompei de protoni). Dacă această abordare iniţială nu reprezintă un succes, trebuie urmărite cu atenţie complianţa pacientului şi prezenţa reală a unui ulcer nevindecat (prin endoscopie). Aceşti pacienţi trebuie să fie comutaţi pe un inhibitor al pompei de protoni motivul fiind că hipersecreţia de acid poate să nu fie controlată adecvat de terapia standard. De asemenea, pacienţii trebuie chestionaţi cu atenţie în ceea ce priveşte consumul de AINS şi întotdeauna trebuie avut în veder un sindrom Zollinger-Ellison.

Ulcerul gastric necesită o considerare aparte datorită posibilităţii existenţei carcinomului gastric (aproape 4% din ulcerele gastrice) şi trebuie atent supravegheat până la vindecare.

De obicei, ulcerele gastrice se tratează 8 săptămâni, la sfîrşitul cărora de obicei vindecarea este completă, controlul făcându-se endoscopic sau prin radiografii seriate GI superioare.

Se recoltează biopsii cu citologie de câte ori se observă un ulcer gastric nevindecat. Dacă aceste investigaţii sunt negative, ulcerele gastrice sunt de obicei tratate timp mai îndelungat, cu aceiaşi schemă deoarece aceste ulcere par să fie mai mari decât ulcerele duodenale şi de aceea necesită mai mult timp pentru vindecare. Dacă totuşi nu se vindecă, trebuie să fie crescută doza de antagonişti ai receptorilor H_2, sau tratamentul trebuie schimbat cu un inhibitor al pompei de protoni. În cazul în care terapia medicală susţinută eşuează în vindecarea ulcerului, se indică intervenţie chirurgicală. Atât

ulcerele gastrice, cât şi cele duodenale au rata de recurență ridicată după tratamentul medical eficient - 70-80% în primul an. Prin eradicarea *H.pylori* se reduce rata recurențelor ulcerului peptic de la ≥ 75%/an în cazul supresiei acide standard, la 10% când se asociază diferite regimuri antibiotice. Cele mai multe scheme terapeutice folosesc 2-3 medicamente, constând într-o combinație de inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol 20 mg de două ori zilnic) şi bismut subsalicilat, metronidazol, tetraciclină, amoxicilină sau noile antibiotice macrolide timp de 2-4 săptămâni. Aceste scheme continuă să se îmbunătățească, şi nici o schemă terapeutică nu este clar superioară. La pacienții cu factori de risc pentru recurențe, cum ar fi fumatul, utilizarea de AINS, consum de alcool, se poate folosi ca alternativă terapia pe termen lung de inhibare a acidității. Unii pacienți cu ulcere peptice recurente pot fi satisfăcător tratați folosind o nouă cură de 4-6 săptămâni de terapie ("terapia la cerere"). Tratamentul este cu antagonişti de receptori H_2 administrați seara, jumătate din doza uzuală, sau pentru ulcere duodenale, sucralfat în doză de 1 g de 2 ori/zi.

Tratamentul chirurgical

Astăzi, tratamentul chirurgical pentru ulcerul peptic este indicat numai în cazul complicațiilor, deoarece eşecul vindecării prin tratament medical este rar. Procedurile chirurgicale cel mai frecvent folosite sunt arătate în fig. 35-6.

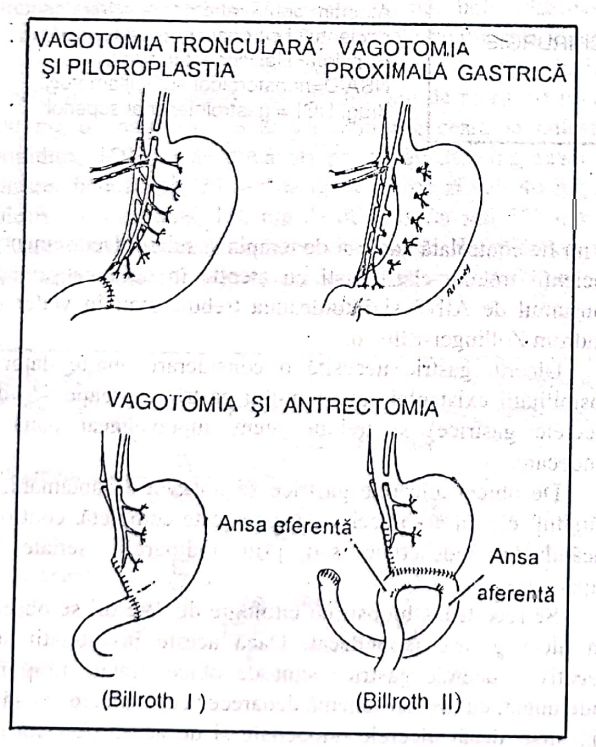


Figura 35-6

Proceduri chirurgicale pentru ulcerul peptic (După Thirlby RC: Peptic ulcer: Surgical therapy. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC [eds.] Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 661.

În combinații variate, sccopul acestora este de a scădea secreția acidă prin reducerea fazei cefalice (vagotomie) ori a fazei gastrice (antrectomie) prin îndepărtarea unei surse majore de gastrină. Sunt folosite variate proceduri pentru a menține evacuarea gastrică postvagotomie. Vagotomia proximală („supraselectivă"), mai degrabă decât cea tronculară, poate fi folosită pentru reducerea mai selectivă a secreției acide, fără efecte adverse pe motilitate şi evacuare gastrică. Totuşi, se descrie o rată crescută a recurenței bolii ulceroase (10% în vagotomia gastrică proximală, față de 1% în vagotomia tronculară şi antrectomie). La pacienții cu ulcere gastrice benigne netratabile nu se recomandă vagotomia, deoarece producția de acid este de obicei normală sau scăzută. Tratamentul de ales în aceste cazuri este antrectomia sau gastrectomia subtotală. Deşi tratamentul chirurgical al ulcerului are succes în ameliorarea simptomelor şi prevenirea recurențelor, unele complicații mai puțin frecvente pot fi supărătoare pentru pacient. Cea mai frecventă este sindromul dumping, care constă în tulburări de evacuare gastrică. Alimentele ingerate sunt evacuate prematur în duoden, cu apariția greței, vărsăturilor, slăbiciunii, durerilor abdominale, diareei. Aceste simptome apar imediat după masă. Mai rar, simptomele apar la 1-3 ore după alimentație şi sunt probabil rezultatul hipoglicemiei reactive datorate absorbției rapide şi excesive de carbohidrați urmată de eliberarea masivă de insulină.

Alte complicații post operator includ scăderea ponderală datorată sațietății precoce, diareea post-vagotomie, anemia feriprivă şi prin deficit de vitamina B12 şi/sau de acid folic, gastrita şi esofagita de reflux şi sindromul de ansă aferentă. Ultima problemă apare la pacienții cu gastroenterostomă tip Billroth II. Simptomele survin când secrețiile biliară şi pancreatică se acumulează la nivelul ansei aferente parțial obstruată, provocând distensie şi durere. De fapt lichidul scurtcircuitează obstrucția parțială, trece în stomac şi provoacă vărsături. Această complicație poate necesita chirurgie reconstructivă.

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

Sindromul Zollinger-Ellison, produs de o tumoare a celulelor insulare funcționale care secretă gastrină (gastrinom) este răspunzător de mai puțin de 1% din ulcerele peptice diagnosticate clinic. Posibilitatea acestei rare entități trebuie să fie luată în seamă în câteva circumstanțe: (1) ulcere cu localizare neobişnuită, cum ar fi duodenul II sau III, ori jejunul; (2) existența unei boli ulceroase neobişnuit de severă, refractară la tratament sau care prezintă recădere după intervenția chirurgicală; (3) existența bolii ulceroase însoțită de diaree şi uneori de malabsorbție (vezi cap.32) şi (4) puternic istoric familial de ulcer, mai ales dacă există dovada şi a altor tumori endocrine.

Patogenie

Gastrinoamele, izolate sau adesea multiple, secretă gastrină în exces care stimulează secreția acidă a celulelor parietale. În plus, gastrinoamele au efect trofic asupra celulelor parietale, crescând numărul lor de 3-5 ori. Aceste tumori se găsesc de

obicei în pancreas sau în bulbul duodenal dar, rareori, pot fi găsite în afara acestei zone. Cu toate că se dezvoltă lent, cea mai mare parte a gastrinoamelor sunt din punct de vedere histologic şi biologic maligne, cu metastaze regionale şi hepatice precoce. La aproximativ o pătrime dintre pacienţi, gastrinomul este asociat cu alte adenoame endocrine, cel mai frecvent aspect cunoscut fiind sindromul neoplaziei endocrine multiple tip I (MEN I) în care adenoamele pot afecta celulele insulare, glandele paratiroide, tiroida şi hipofiza.

Manifestări clinice

Manifestările clinice sunt de obicei cele ale unei boli ulceroase severe după cum s-a enunţat anterior. Diareea poate precede formarea ulcerului peptic sau poate fi simptomul predominant . Aproximativ 50% din pacienţi au boală de reflux gastroesofagian, care poate fi sever.

Diagnostic

De obicei, diagnosticul sindromului Zollinger-Ellison nu este dificil. În general, depinde de evidenţierea unui nivel ridicat al gastrinei serice, precum şi de prezenţa unei secreţii bazale crescute de acid clorhidric (debitul acid bazal [BAO] > 15 mmol/h, ori raportul producţiei [BAO]/[MAO] ≥ 50%). MAO=debit acid maximal. O marcată creştere a gastrinemiei fără hipersecreţie este în mod obişnuit rezultatul hipoclorhidriei. Administrarea i.v. de secretină (1 unit/kg) determină o creştere însemnată a nivelului gastrinei serice la cei mai mulţi dintre pacienţii cu gastrinom, dar nu şi la pacienţii cu ulcer duodenal obişnuit.

Tratament

Trebuie încercat să se găsească şi să se îndepărteze tumora rezecabilă, deşi această metodă poate fi considerată curativă doar la o pătrime din bolnavi. Dacă intervenţia chirurgicală nu este reuşită, pacientul trebuie tratat cu inhibitori ai pompei de protoni, sau cu doze mari de blocanţi ai receptorilor H_2 pentru a menţine nivelul BAO la < 10 m mol/h. Gastrectomia totală poate fi încă necesar recomandată în rarele cazuri în care pacienţii nu răspund sau nu sunt complicaţi la tratamentul medical.

ANOMALII DE EVACUARE GASTRICĂ

Anomaliile de motilitate gastrică pot determina golirea rapidă sau întârziată a stomacului. Evacuarea rapidă este de obicei secundară intervenţiilor chirurgicale. În schimb evacuarea întârziată a stomacului este cu mult mai întâlnită şi poate fi consecutivă unei obstrucţii mecanice ori incapacităţii stomacului de a genera forţe eficiente de propulsare (obstrucţie funcţională sau gastropareză).

TABELUL 35- 3 Cauzele evacuării tardive a stomacului

- **Obstrucţie mecanică**
  - Ulcer duodenal sau de canal piloric
  - Strictură pilorică
  - Tumoră gastrică distală
- **Obstrucţie funcţională (gastropareza)**
  - Medicamente
    - anticolinergice
    - ß-adrenergice
    - opiacee
  - Tulburări electrolitice
    - Hipo-potasemie
    - Hipocalcemie
    - Hipomagneziemie
  - Tulburări metabolice
    - Diabet zaharat
    - Hipoparatiroidism
    - Hipotiroidie
    - Sarcină
  - Vagotomie
  - Infecţii virale
  - Afecţiuni neuromusculare
    - Distrofia miotonică
    - Diabet zaharat (neuropatia autonomă)
    - Sclerodermie
    - Polimiozită
    - Pacemaker gastric aberant (tahigastria)
  - Tumori ale trunchiului cerebral
  - Reflux gastroesofagian
  - Tulburări psihiatrice
    - Anorexia nervosa
    - Vărsături psihogene
  - Idiopatic

Patogeneză şi manifestări clinice

Evacuarea rapidă poate produce un număr de simptome, incluzând ameţeală, transpiraţii, palpitaţii, dureri abdominale şi diaree. Această constelaţie de simptome a fost definită sindrom dumping. Cauzele posibile includ statusul postgastrectomie şi post-vagotomie, sindromul Zollinger-Ellison, insuficienţa pancreatică şi sprue celiac. Simptomele pot fi mediate de eliberarea unor agenţi activi, cun ar fi serotonina, prostaglandinele, polipeptizii vasoactivi intestinali, insulina, opiaceele şi altele. Întârzierea evacuării gastrice este mult mai frecventă şi are multiple cauze. Ulcerele, stricturele, tumorile, toate stenozează pilorul şi prin aceasta împiedică golirea stomacului. Cauzele funcţionale ale gastroparezei interferă cu evacuarea prin întreruperea tranzitorie sau permanentă a activităţii nervoase sau motorii a stomacului. Simptomatologia evacuării gastrice tardive include: greaţă, vărsături, meteorism abdominal, saţietate precoce, anorexie şi scădere ponderală. Este imposibil să se determine în simptomele prezentate dacă evacuarea întârziată este prin obstrucţie mecanică sau gastropareză funcţională.

Diagnostic

Cele mai bune indicii ale anomaliilor de evacuare gastrică sunt o anamneză corectă şi factorii precipitanţi. Un indiciu fidel al întârzierii evacuării gastrice este clapotajul. Pacienţii

cu evacuare gastrică rapidă şi diaree pot avea zgomotele intestinale exacerbate, dar acestea sunt semne nespecifice. Evacuarea tardivă este sugerată de dilatația gastrică evidențiată pe o radiografie abdominală simplă, ori prin obținerea de alimente şi a unei cantități mari de secreții după intubație naso-gastrică. După ce stomacul a fost evacuat, trebuie efectuată o endoscopie digestivă superioară pentru a exclude o cauză mecanică de obstrucție. Dacă examinarea este negativă, se poate face o scintigrafie cu radionuclizi pentru evaluarea evacuării solidelor. Dacă evacuarea este anormal de lentă, diagnosticul de gastropareză se poate stabili cu certitudine. Altfel, evacuarea rapidă se încadrează în sindromul dumping.

Tratament

Evacuarea rapidă a stomacului se tratează de regulă cu medicație antispastică şi modificarea dietei. Regimul bogat în grăsimi şi fibre, consumat în 6 mese mici, care să excludă glucidele concentrate şi lichidele în timpul meselor, poate fi folositor. Antispasticele pot întârzia evacuarea gastrică prin efectul lor anticolinergic. Agenții utili includ bromid-propantelina într-o doză de 7,5 – 15 mg de 3-4 ori/zi sau diciclomina între 10-40 mg de 4 ori/zi. Chirurgia reconstructivă, cu scopul încetinirii tranzitului alimentelor prin intestinul subțire, folosind inversarea de segment intestinal ori "Rouxen-Y" interpoziția jejunală este ocazional necesară. Trebuie ameliorate tulburările electrolitice şi trebuie înlăturate medicamentele implicate în evacuarea gastrică întârziată. Licidele sunt mai uşor de eliminat decât solidele, fiind necesare prânzuri mici repetate în fiecare zi. Medicamentele prokinetice se folosesc în tratamentul cronic al gastroparezei, deşi rezultatele variază de la boală la boală şi de la bolnav la bolnav. Cele mai multe din aceste medicamente ajută evacuarea pe căi colinergice ori prin inhibiția dopaminei care încetineşte motilitatea gastrică. Drogurile disponibile sunt Betanecol în doză de 10-20 mg de 4 ori/zi şi metoclopramid, în doză de 5-20 mg de 4 ori/zi. Efectele adverse din partea SNC (agitație, nervozitate, depresie) apar la 25-30% dintre pacienții care iau Metoclopramid, deoarece acesta trece bariera hemoencefalică. Cisapridul în doze de 10-20 mg, 3-4 ori/zi, este un agent prokinetic potent care acționează asupra sistemului colinergic şi care nu traversează bariera hemato-encefalică. În plus, folosirea îndelungată a Eritromicinei stimulează motilitatea prin interacțiune cu receptorii hormonului motilină. Deşi administrarea acută i.v. a Eritromicinei la diabetici îmbunătățeşte evacuarea gastrică, în administrarea cronică orală se observă o marcată scădere a eficienței sale.

BIBLIOGRAFIE

Isenberg JL, McQuaid KR, Laine L, Walsh JH: Acid-peptic disordes. In Yamada T (ed.): Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1995, pp1347-1430.

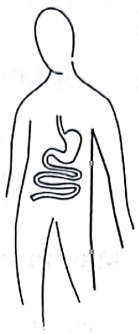
Lin HC, Hasler WL: Disordes of gastric emptying. *In* Yamada T (ed.): Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1995, pp 1318-1346.

NIH consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease: JAMA 1994; 272:65.

Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. New Engl J Med 1990; 322:909.

Wolfe MM, Soll AH: The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med 1988; 319:1707.

36



Boala inflamatorie a intestinului (BII)

DEFINIȚIE

BII include colita ulceroasă (CU) şi boala Crohn (BC) – care sunt boli inflamatorii cronice intestinale de etiologie necunoscută. CU şi BC se descriu împreună pentru a uşura compararea lor şi pentru a evidenția diferențele dintre cele două entități. BII este mai frecventă la rasa albă şi la evreii ashkenazi decât la cei sepharzi, având aproape aceeaşi incidență la femei şi la bărbați. Incidența CU este aproximativ aceeaşi cu a BC pe tot globul. Simptomele apar frecvent la adulții tineri (15-30 ani), dar pot apare şi la vârstnici. O comparație între caracteristicile clinice şi anatomopatologice ale BC şi CU este dată în tabelul 36-1.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Au fost propuse câteva cauze, deşi nici una nu a fost demonstrată. Factorii genetici şi tulburările imunologice sunt semnificative în ambele forme ale IBD. Incidența este mai mare la gemenii monozigoți decât la cei dizigoți.

Originea imunologică

Prezența manifestărilor extraintestinale în BII, infiltrarea evidentă a mucoasei afectate cu limfocite, prezența celulelor T citotoxice şi a anticorpilor față de celulele epiteliale, toate acestea sugerează o bază imunologică pentru leziunile mucoasei în BII. Multe investigații s-au focalizat asupra evenimentelor imune reglatoare, dar nu s-a realizat încă înțelegerea definitivă a patogeniei acestor boli.

Originea infecțioasă

Câteva ipoteze nesusținute sugerează posibili agenți etiologici. Cu toate că nici un microorganism nu a fost izolat sau asociat cu BII, studii care au comparat prezența HLA-B27 la şoareci crescuți în mediu normal şi în mediu lipsit de microorganisme sugerează că este necesară existența florei intestinale pentru o formă de BII experimentală.

Factori de mediu

Aparent, factorii de mediu declanşează o serie de răspunsuri care conduc la apariția BII. De exemplu, incidența BII este în creştere în regiunile din Asia aflate în curs de dezvoltare tehnologică.

Originea psihologică

Foarte puțini gastroenterologi cred că BII are o cauză psihologică, dar mulți consideră că statusul emoțional poate exacerba simptomele din BII. Problemele emoționale pot complica suplimentar tratamentul pe termen lung, datorită naturii debilitante a bolii.

PATOLOGIE

Diferențierea CU de BC necesită adesea examen histopatologic.

COLITA ULCEROASĂ (CU)

Leziunile acute din CU sunt difuze şi superficiale, încep la limitanta anală, şi afectează numai mucoasa şi submucoasa. Leziunile încep la nivelul rectului distal şi se extind proximal în subgrade diferite. Pacienții cu pancolită (afectarea întregului colon) pot avea ileită foarte uşoară, dar CU implică în esență numai colonul. În CU epiteliul este în mod specific infiltrat cu neutrofile şi prezintă inflamație difuză; mucoasa este friabilă datorită ulcerației superficiale întinse. Examenul histo-patologic arată de obicei microabcese multiple în jurul criptelor. În prezența inflamației severe, colonul poate dezvolta distensie marcată cu pereți subțiri conducând la sindromul cunoscut drept „megacolon toxic'' şi la perforație. CU cronică poate determina hiperplazia muscularis mucosae, cu scurtarea colonului şi distrugerea haustrelor. La examinarea endoscopică a mucoasei afectate se observă frecvent în CU pseudopolipi, zone de țesut de granulație care se dezvoltă între ariile de inflamație. Se numesc "pseudo" deoarece nu au epiteliu neoplazic.

TABELUL 36- 1 Comparație între caracteristicile histopatologice și clinice ale colitei ulcerative și bolii Crohn

Caracteristica	Colita ulcerativă	Boala Crohn
Histopatologic		
Implicare discontinuă	0	++
Inflamație transmurală	0/+ *	+++
Fistule și fisuri profunde	0	++
Ulcere lineare confluente	0	++
Abcese criptice	+++	+
Granuloame focale	0	++
Clinic		
Sângerare rectală	+++	+
Febră, stare generală proastă	+	+++
Dureri abdominale	+	+++
Mase tumorale abdominale	0	++
Fistule	0	+++
Endoscopic		
Interesare difuză, continuă	+++	0/+
Mucoasă friabilă	+++	+
Interesarea rectului	+++	+
Aspect de piatră de pavaj	0	+++
Ulcere liniare	0	++

*În megacolonul toxic

Epiteliul colonic poate dezvolta displazie, sau cancer. Carcinomul este singura complicație a CU care produce stricturi sau fistule.

BOALA CROHN (BC)

Boala Crohn a fost denumită și enterită regională datorită implicării frecvente a ileonului terminal. Spre deosebire de CU, inflamația în BC este discontinuă și transmurală. Rectul este interesat la toți pacienții cu CU, dar la mai puțin de jumătate din bolnavii cu BC. În BC poate fi implicată orice zonă din tractul GI, de la gură până la anus, cu interesarea primitivă a colonului în aproximativ o treime din cazuri, numai ileonul în 1/3 din cazuri, și, în 1/3 cazuri, atât ileonul cât și colonul împreună. Rareori, pot fi implicate cavitatea bucală, stomacul sau intestinul subțire proximal. Deoarece procesul inflamator este transmural, anse neadiacente intestinale pot adera între ele și dezvolta mase tumorale, fistule, ori obstrucție. Mucoasa poate apare relativ normală în BC, sau poate avea aspect de piatră de pavaj, ori ulcerat. Ulcerațiile sunt de obicei adânci și lineare, cu axa lungă a ulcerului paralelă cu axa lungă a intestinului. Infiltratul inflamator în peretele intestinal îngroșat conține limfocite, macrofage, neutrofile și în aproximativ jumătate din cazuri sunt prezente granuloame. Frecvent BC se complică cu formarea de fistule și cu afectarea perirectală, dar displazia epitelială nu este la fel de frecventă ca în CU. Riscul de neoplasm de colon este crescut în BC, dar cu mult mai mic decât în CU.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice de BII pot fi intestinale sau extraintestinale.

Manifestări intestinale

Manifestările inițiale ale CU acute sunt sângerarea rectală, diarea, scaunul imperios, febra, scăderea ponderală și uneori dureri abdominale. Boala poate fi destul de blândă, cu o creștere ușoară a tranzitului, când boala este limitată la rect (proctita ulcerativă). În contrast, 10-15% dintre pacienții cu CU se prezintă cu boală acută, care necesită spitalizare imediată pentru a preveni sau trata complicațiile: hipopotasemia, megacolonul toxic, șocul, perforația colonică. Severitatea diareei și extinderea bolii inflamatorii determină dacă pacientul prezintă și manifestări precum leucocitoza, anemia, hipopotasemia, febra, slăbiciunea, anorexia, tahicardia ori hipotensiunea. La examenul fizic, abdomenul poate fi normal, dar poate fi de asemenea destins și sensibil la palpare. Cei mai mulți dintre pacienți au o evoluție cu atenuări și recăderi, cu remisiuni de durata săptămânilor , lunilor ori anilor, intercalate de exacerbări severe. Debitul în BC este de obicei mult mai subtil decât în CU, probabil pentru că leziunile nu sunt atât de aproape de rect în BC. Când ileonul este de la început implicat, pacienții pot prezenta ocluzie intestinală incompletă, cu dureri abdominale colicative, cu sau fără diaree, ocazional fiind prezentă o masă tumorală în fosa iliacă dreaptă. Sângerarea rectală dramatică văzută în CU nu se observă de obicei în BC, deși sunt obișnuite hemoragiile oculte.

Pacienții pot prezenta o simptomatologie care mimează apendicita acută, deoarece ileonul este situat în fosa iliacă dreaptă și BC determină un răspuns inflamator. Când BC afectează și colonul, diareea este mult mai frecventă decât când implică numai intestinul subțire. Afectarea colonului predispune de asemenea la fistule perirectale, abcese, fisuri. BC se asociază mai frecvent cu manifestări extraintestinale, discutate anterior. Megacolonul toxic este mai puțin întâlnit decât în CU, deoarece cei mai mulți dintre pacienții cu BC nu au pancolită. Nu este obișnuită pentru BC perforația intestinală. În concordanță cu leziunile histopatologice, în BC este mai probabil să se producă fistule entero-cutanate, entero-urinare sau entero-vaginale și mai puțin hemoragie și perforație față de BU. Orice parte a tractului gastro-intestinal poate fi implicată (chiar și mucoasa bucală).

Manifestări extraintestinale

Atât CU, cât și BC s-au asociat cu manifestări extraintestinale, enumerate în tabelul 36-2. Pot apare deficite nutriționale ocazionale, dar de obicei sunt secundare anorexiei, febrei, diareei, pierderilor de sânge și malabsorbției, prezente mai ales în BC. BII se asociază cu 2 forme distincte de artrită, denumite uneori artrită enteropatică: (1) o artrita acută nedeformantă, de cauză necunoscută, care afectează

TABELUL 36- 2 Manifestări extraintestinale în boala inflamatorie intestinală

1. Anomalii nutriţionale. Scădere ponderală, hipoalbuminemie, deficit de vitamine de Calciu, Zinc, Magneziu, fosfaţi
2. Anomalii hematologice. Anemie (feriprivă, deficit de folaţi), leucocitoză, trombocitoză
3. Manifestări cutanate, Pyoderma gangrenosum, eritem nodos
4. Artrită. Spondilita anchilozantă şi sacroileita (care asociază HLA-B27), afectarea articulaţiilor mari periferice
5. Afecţiuni hepatice şi ale căilor biliare. Ficat gras, pericolaongită, colaongită sclerozantă, litiază biliară, neoplasm de căi biliare
6. Afecţiuni renale. Litiază renală (oxalat de calciu, acid uric) uropatie obstructivă, fistule ale tractului urinar
7. Afecţiuni oculare. Irită, conunctivită, episclerită
8. Altele. Febră, tromboflebite, osteoporoză, osteomalacie

Modificat, după Rosenberg IH Crohn's disease. I*n* Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia, WBSaunders, 1988, p 745.

articulaţiile mari şi (2) o sacroileită din spondilita anchilozantă la pacienţii cu HLA-B27 prezent. Afectarea articulară este concomitentă cu cea a colonului cu toate că poate preceda debutul clinic al BII. Acest proces este în general oligoarticular şi asimetric şi tinde să afecteze genunchii şi gleznele.

Al doilea tip de artrite persistă şi progresează chiar după colectomie pentru CU, în timp ce artritele din prima categorie se rezolvă în general cu colectomie. Artritele asociate cu HLA-B27 din BII nu au modificări clinice şi radiologice distinctive faţă de cele observate în spondilita anchilozantă idiopatică.

La pacienţii cu BII apar de asemenea diverse anomalii ale sistemului hepatobiliar. Cercetătorii au descris apariţia ficatului gras şi a pericolangitei moderate, modificări care nu ar putea fi detectate fără observarea unei fosfataze alcaline serice crescute. Poate apare şi colangita sclerozantă, o complicaţie rară, dar mai severă. Acest sindrom se caracterizează prin strictura progresivă a căilor intra şi extrahepatice, care conduce la apariţia icterului obstructiv şi a cirozei biliare secundare.

Este mai frecvent constatată colongita sclerozantă în CU decât în BC, dar o incidenţă crescută a litiazei coledociene datorită absorbţiei inadecvate de săruri biliare în ileonul afectat se observă iniţial în BC. Carcinomul primitiv al căilor biliare a fost de asemenea descris, dar este rar. Manifestările oculare ale BII includ irita, uveita, şi episclerita. Eritemul nodos apare în aproximativ 5% din cazuri şi este mai frecvent la femei. 1-2% din pacienţii cu CU activă au deasemenea pyoderma gangrenosum, leziune necrotică a pielii, rară, indoloră. Pacienţii cu BII pot dezvolta leziuni renale: (1) litiază renală, mai ales calculi de oxalat de calciu datorită hiperoxaluriei absortive, produsă de malabsorbţia de calciu complexat cu acizi graşi; (2) uropatie obstructivă datorată fibrozei din sau de lângă tractul urinar în BC; (3) nefropatia kaliopenică; sau (4) amiloidoza, rareori. Pacienţii cu BII au risc crescut pentru tromboflebite. Osteoporoza şi osteomalacia pot complica evoluţia BII (vezi cap.75 şi 76).

În rare situaţii, manifestările extraintestinale sunt prezente înaintea celor intestinale şi uneori sunt cea mai importantă cauză de morbiditate. Cele mai multe din aceste simptome se remit odată cu ameliorarea colitei sau după colectomie.

DIAGNOSTIC

Problema algoritmului de diagnostic este de a determina dacă un pacient cu diaree, dureri abdominale, sângerare rectală şi febră are BII. La pacienţii care par să aibă BII, este important să facem diferenţierea între CU şi BC. Alte afecţiuni care apar în diagnosticul diferenţial variază în funcţie de tabloul clinic; acestea includ dizenteria bacilară, amoebiasa, colita ischemică, colita pseudomembranoasă, angiodisplazia, displazia, cancerul de colon, colita din colagenoze şi colita microscopică. Nici un test de laborator nu face distincţie între sindroamele BII, ori faţă de sindroamele non-BII. Diagnosticul depinde de (1) vizualizarea directă a mucoasei ileale sau colonice cu prelevare de biopsie; (2) explorări radiologice care pot demonstra categoric afectarea ileală din BC prin care aspectul caracteristic o distinge de CU; şi (3) excluderea altor afecţiuni cu tablou similar, în care se includ sindroame date de *Yersinia enterocolitica, Entamoeba histolitica, Campylobacter, Clamydia* sau toxina *Clostridiumului difficile*.

Caracteristicile endoscopice în CU sunt descrise mai departe. Mucoasa este friabilă şi frecvent granulară, iar leziunile sunt în general difuze. Leziunile sângerează uşor la atingerea cu endoscopul sau prin frecarea cu un tampon de vată. Când CU s-a stabilit de mulţi ani, pot apare pseudopolipi şi ulcere adânci. În BC mucoasa tinde să fie afectată parcelar şi poate avea aspect de piatră de pavaj sau ulceraţii lineare. Studiile radiologice sunt importante în diagnosticul şi tratamentul BII. Irigoscopia cu contrast de aer demonstrează caracterul difuz al bolii în CU şi poate chiar identifica cu claritate pseudopolipii (fig.36-1); cu toate acestea explorarea poate fi normală în stadiile iniţiale şi nu este atât de sensibilă ca endoscopia. Tardiv în evoluţia bolii se produce scurtarea colonului care devine ca o conductă cu pierderea haustraţiilor crescute.

Explorările radiologice în colita Crohn arată în mod caracteristic afectare parcelară, fără implicarea rectului în jumătate din cazuri, ulcere longitudinale şi îngustare segmentară a intestinului. Studiile cu bariu sunt indispensabile pentru evidenţierea comunicărilor fistuloase. Anomalii ale epiteliului ileal pot fi de asemenea diagnosticate prin clisma baritată, prezentând frecvent semnul clasic de "sfoară". Aceste entităţi nu se pot evidenţia cu uşurinţă în stadiul precoce al bolii.

TRATAMENT ŞI PROGNOSTIC

Tratamentul pentru CU şi BC este similar, deoarece ambele boli necesită tratament pe termen lung, folosind medicamente asemănătoare sau înrudite. În plus problemele psihologice, anemia şi alte complicaţii sistemice sau nutriţionale sunt tratate similar. Totuşi, prognosticul este suficient de diferit în aceste afecţiuni, pentru a justifica discutarea conduitei lor terapeutice separat.

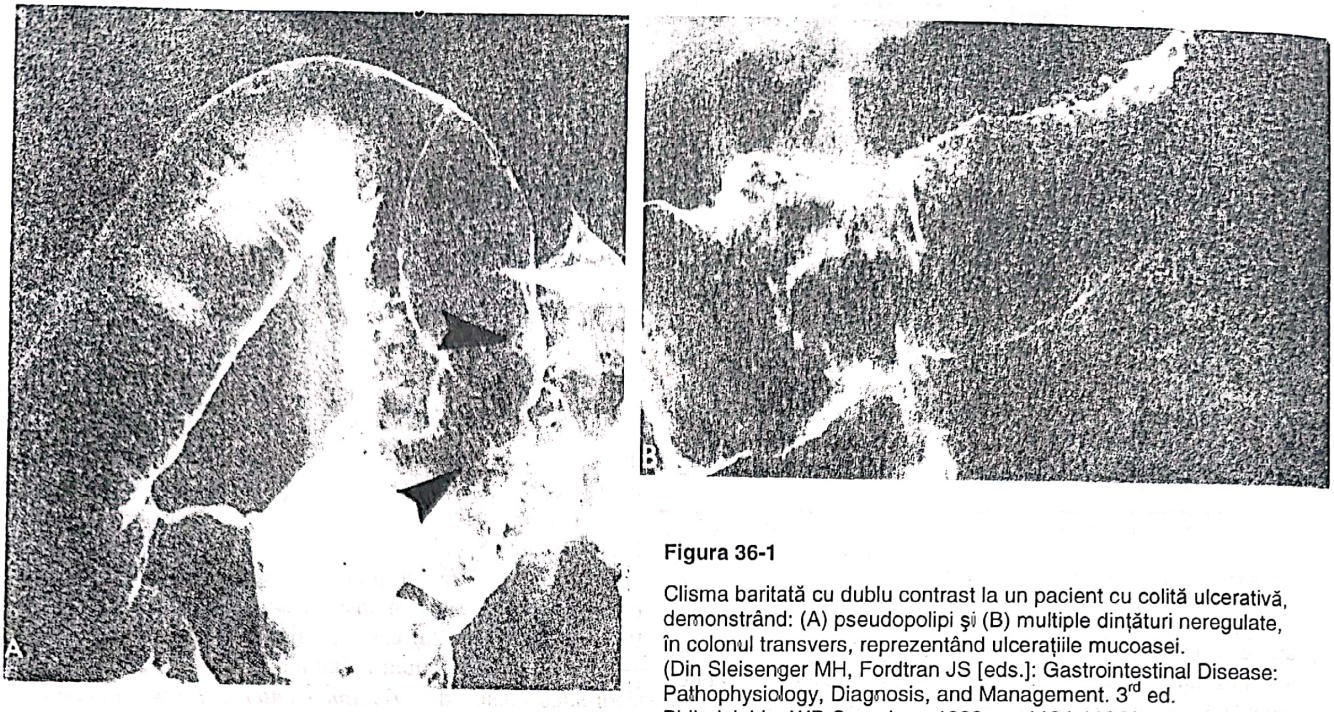


Figura 36-1

Clisma baritată cu dublu contrast la un pacient cu colită ulcerativă, demonstrând: (A) pseudopolipi şi (B) multiple dinţături neregulate, în colonul transvers, reprezentând ulceraţiile mucoasei.
(Din Sleisenger MH, Fordtran JS [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1983, pp 1134-1135.)

CU

Este necesar să amintim că această boală este complet curabilă prin colectomie, în toate stadiile CU. Totuşi, majoritatea pacienţilor consideră colectomia o ultimă resursă.

Nici un singur medicament nu este curativ. Sulfasalazina derivat înrudit al complexului piridină–acid acetilsalicilic, compuşi antibacterieni, corticosteroizii şi medicaţia simptomatică, cum ar fi antispasticele şi sedativele, continuă să fie medicaţia de ales. În cazuri grave se folosesc sub control riguros imunosupresoarele, cum ar fi azatioprina, 6–mercaptopurina şi ciclosporina.

Colita acută uşoară şi moderată răspunde adesea la măsurile suportive, la care se adaugă numai 3-4 g sulfasalazină pe zi. Sulfasalazina este hidrolizată de bacteriile din colon în sulfapiridină şi 5 – aminosalicilat (5-ASA). Ultimul este considerat a fi compusul care ameliorează simptomele, iar primul este cauza potenţială a reacţiilor alergice. Preparatele mai noi de 5-ASA, fără nucleul sulfuric se disponibilizează în partea superioară a intestinului subţire. Dacă tratamentul cu derivaţii de 5-ASA este insuficient, se adaugă de obicei corticosteroizi. Aceştia se administrează iniţial oral, în doze variind între 20 şi 60 mg/zi de Prednison, care se scad dacă este posibil. Pacienţii care au numai afectare de colon stâng pot fi trataţi cu succes prin clisme cu corticosteroizi sau cu 5-ASA. Când boala este în remisie, în mod normal pacienţii continuă tratamentul cu sulfasalazină sau cu alţi derivaţi de 5-ASA pe timp nedefinit, pentru a minimaliza riscul recurenţelor.

CU severă poate degenera în megacolon toxic (vezi „Complicaţii''). Aceasta reprezintă o urgenţă medicală, care necesită spitalizare imediată, monitorizare electrolitică, transfuzii, corticosteroizi în doze mari, antibiotice cu spectru larg şi consult chirurgical. Eşecul pacientului de a răspunde clinic la tratament în 48 de ore poate indica necesitatea colectomiei.

În UC, colectomia totală cu ileostomă permanentă, sau o procedură ileoanală de înfundare pentru a restabili continenţa rectală ileoanală, este tratamentul chirurgical de ales. Această procedură previne alte episoade de BII, deoarece CU nu afectează ţesuturile necolonice. Indicaţiile pentru colectomie electivă includ următoarele: (1) Eşec al tratamentului medical. Pacienţii cu exacerbări care nu răspund la terapie necesită în final colectomie. O grupă din acest lot se referă la pacienţii care răspund bine , dar a căror terapie necesită doze mari de corticosteroizi, care au reacţii adverse inacceptabile pe termen lung. (2) Riscul sau prezenţa cancerului de colon. Pacienţii pot dezvolta displazie epitelială, depistată prin biopsie. Când survin manifestări displazice severe, se indică colectomia.

Mortalitatea în exacerbările CU este scăzută (<1%). Mai mult de 90% din pacienţi răspund la terapia standard, dar recurenţa este regulă. Speranţa de viaţă a pacienţilor cu CU nu este semnificativ redusă faţă de normal. Decesul în CU este datorat de obicei complicaţiilor acute, precum perforaţia colonului, sângerarea, septicemie sau dezvoltarea tardivă a cancerului de colon.

BC

Tratamentul medical în CD este aproape similar cu cel din CU; 5-ASA şi corticosteroizii sunt de primă alegere. De obicei BC nu este acută, în afară de cazul în care cauza prezentării este obstrucţia intestinală; în general răspunsul este lent, iar remisiunile sunt adesea incomplete. Derivaţii 5-ASA nu sunt la fel de eficienţi în BC, ca în CU şi sunt de obicei

rezervați pacienților cu afectare extinsă a colonului. Unii gastroenterologi cred că alimentația parenterală, folosită pentru a "pune intestinul în repaus" poate contribui de asemenea în tratamentul BC.

Tratamentul chirurgical în BC nu este curativ şi este de evitat ori de câte ori este posibil, deoarece apar frecvent recidive lângă zona excizată şi aderențele postoperatorii pot fi extinse. Chirurgia este de obicei rezervată pentru rezecția fistulelor, traatamentul abceselor şi uşurarea obstruației. Este important să se îndepărteze un segment de intestin cât mai mic cu putință, deoarece acești pacienți pot necesita multiple operații, care să se soldeze cu sindrom de intestin scurt.

Pacienții cu BC nu se bucură de prognosticul favorabil al CU, deoarece afecțiunea lor nu răspunde la fel de bine la tratamentul medical, iar chirurgia nu este o opțiune curativă. Totuşi, aceşti bolnavi au o supraviețuire normală, iar decesul este datorat de obicei septicemiei, mai degrabă decât sângerării sau cancerului.

COMPLICAȚII

Complicațiile asociate cu BII au fost discutate ca manifestări extraintestinale şi clinice ale acestor afecțiuni. Pe termen lung trebuie avute în vedere probleme precum întârzierea creşterii la copii, malnutriție , slăbiciune, oboseală, durere recurentă, depresie. Acestea sunt, bineînțeles, complicații asociate cu orice boală cronică debilitantă; totuşi două complicații speciale sunt comentate mai detaliat.

Dilatația toxică a colonului (megacolonul toxic)

Această complicație este tipic întâlnită în CU şi nu în BC şi se caracterizează prin atonie şi distensia colonului, cu pereți foarte subțiri. Pacienții cu această complicație au frecvent stare toxică, un debut exploziv al bolii şi prezintă tahicardie, febră şi leucocitoză. În general diareea este eliminată datorită pierderii capacității de propulsie a colonului. Frecvent pacienții au hipopotasemie şi hipoalbuminemie. Megacolonul toxic poate surveni spontan, dar apare şi după administrarea de opiacee sau anticolinergice, ori în timpul pregătirii pentru irigoscopie sau colonoscopie. Diagnosticul este uzual sugerat de dilatația difuză a colonului (>6 cm), în mod particular a colonului transvers. Există un pericol iminent de perforație, până când dilatația este remisă şi este esențial ca remisia prin tratament medical să aibă loc în mai puțin de 48 h. Altfel se impune intervenția chirurgicală.

Carcinomul colonului

O discuție generală despre carcinomul de colon se găseşte în capitolul 37. În BII există un risc crescut al carcinomului de colon, mai mult în CU decât în BC. Incidența cancerului în CU depinde de două variabile: (1) pancolita, care reprezintă afectarea completă a colonului prin inflamație şi (2) durata colitei active. Incidența cancerului începe să crească semnificativ după 10 ani de boală activă. Carcinomul tipic la pacienții cu CU are caracteristici oarecum diferite de cancerul de colon apărut în populația generală: (1) distribuție cu precădere la nivelul colonului; (2) este frecvent multifocal; (3) tipic se descoperă într-un stadiu mai avansat şi prin urmare are un prognostic mai prost; (4) este destul de dificil de diagnosticat deoarece simptomele asociate sunt mascate de boala de bază; şi (5) apare pe o mucoasă foarte anormală. Din aceste motive există protocoale detaliate de supraveghere a pacienților cu pancolită cronică care implică colonoscopie repetată şi biopsii pentru screening. Biopsiile sunt folosite pentru a ghida momentul colectomiei preventive.

COLITA ISCHEMICĂ

La pacienții în vârstă, leziunea ischemică a colonului poate mima BII. Ischemia, fie acută sau cronică, este de obicei cauzată de ateroscleroză progresivă. De asemenea, mai poate apare prin lezarea vasculară, ca urmare a unui anevrism disecant, prin intervenție chirurgicală, insuficiență cardiacă congestivă, vasculită, în stări de hipercoagulabilitate. Ischemia apare mai frecvent în "zonele de cumpănă", între zonele de distribuție ale marilor vase şi este cauzată mai degrabă de stări de hipo perfuzie, decât de ocluzia vasculară completă. Datorită rețelei vasculare colaterale extinse, aproape întotdeauna rectul nu este afectat. Tabloul clinic poate fi acut, cronic, sau acut şi cronic.

Colita acută ischemică

De obicei aceasta se prezintă cu durere abdominală locală brusc instalată, asociată cu sensibilitate la palpare şi sângerare rectală. Aceste simptome pot fi însoțite de hipotensiune, tahicardie, febră şi, în cazuri severe, iritație peritoneală. Colonoscopia poate arăta o mucoasă pericolonică normală, dar, mai tipic, arată multiple ulcerații şi/sau hemoragie submucoasă. Cilsma baritată este oarecum periculoasă în timpul perioadei acute, dar evidențiază aspectul clasic de îngustare şi, în consecință, amprenta degetului mare. În faza acută, colita ischemică poate semăna foarte mult cu BII sau cu diverticulita. Simptomatologia episoadelor de ischemie acută care implică colonul este în general autolimitată şi se rezolvă în câteva săptămâni. Angiografia este rareori necesară, iar chirurgia este deobicei rezervată pacienților cu infarct sau perforație. După rezolvarea episodului acut, pacienții pot fi asimptomatici ori pot dezvolta simptome cronice.

Colita ischemică subacută sau cronică

Aceasta se caracterizează prin diaree şi perioade lungi de durere abdominală uşoară spre moderată, care este vagă în caracter şi poate fi însoțită de teama de alimentație, scădere ponderală sau sângerare semnificativă. Colita ischemică cronică poate semăna clinic şi endoscopic cu BII. Se dezvoltă frecvent fibroză în regiunea cu leziune ischemică, conducând la îngustarea colonului şi, ocazional, la stricturi ce necesită intervenție chirurgicală. Revascularizația nu este indicată de regulă.

DIVERTICULITA

Diverticulii colonici sunt sacule ale mucoasei acoperite de seroasă, dar care nu includ stratul muscular. Ei se dezvoltă frecvent în a doua jumătate a vieții, în mod particular în țările vestice, și apar la locul arteriolelor sau al penetrărilor peretelui muscular. Se crede că formarea diverticulilor este determinată de orice condiție care crește cronic presiunile intraluminale locale așa cum este cazul în dietă săracă în fibre. Majoritatea diverticulilor sunt situați în colonul sigmoid și sunt asimptomatici. Ei pot deveni importanți din punct de vedere clinic dacă sângerează sau se infectează. Vasele din interiorul sau din jurul diverticulilor pot produce sângerare arterială care trebuie diferențiată de alte cauze, precum angiodisplazia sau carcinomul. Diagnosticul diferențial al sângerării GI înferioare este discutat în capitolul 32. Diverticulita inflamatorie este o regiune de infecție localizată, dar poate conduce la formarea de microabcese. Ocazional, abcesele mari afectează organe adiacente. Tabloul clinic al diverticulitei acute este asemănător cu cel al apendicitei, excepție fiind faptul că simptomele sunt localizate în fosa iliacă stângă. Durerea în fosa iliacă stângă este adesea asociată cu sensibilitate locală, leucocitoză, febră și uneori cu o masă inflamatorie palpabilă. Sângerarea din regiunea inflamată este rară. Ocazional se decelează la tușeul rectal o formațiune tumorală sensibilă, dar tipic se vizualizează prin sigmoidoscopie ca o îngustare a lumenului, cu mucoasă inflamată. În timpul fazei acute, clisma baritată trebuie considerată ca o procedură hazardată.

Diverticulita se tratează prin evitarea alimentelor solide, prin administrarea de antibiotice cu spectru larg și de lichide intravenos. De obicei nu este indicată intervenția chirurgicală, dar aceasta poate fi necesară când se complică cu perforație, fistule, sau abcese mari. Mulți recomandă diete bogate în fibre nedigerabile, pentru a stimula mișcările peristalice zilnice, cu volum mare și pentru a preveni dezvoltarea diverticulozei.

BIBLIOGRAFIE

Brandt LJ, Boley SJ: Ischemic and vascular lesions of the bowel. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1927-1961.

Danzi JT: Extraintestinal manifestations of idiopatic inflammatory bowel disease. Arch Intern Med 1988; 148:297.

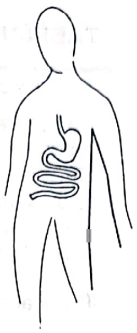
Hanauer SB: Inflammatory bowel disease. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennet JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, Wb Saunders, 1992, p 699.

Jewell DP: Ulcerative colitis. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1305-1330.

Kirsner JB, Shorter RG: Inflammatory Bowel Disease. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.

Kornbluth A, Salomon P, Sacher DB: Crohn's disease. *In* Sleisenger Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1270-1304.

37



Neoplasmele tractului gastrointestinal

Neoplasmele tractului gastrointestinal (GI) continuă să fie cele mai frecvente tumori maligne. Cele mai frecvente neoplasme – cele ale esofagului, stomacului şi colonului – sunt discutate în acest capitol. Neoplasmele pancreasului şi ficatului sunt descrise în cap.38 respectiv 44.

CARCINOMUL ESOFAGIAN

Peste 95% dintre neoplasmele esofagiene sunt la origine cu celule scuamoase. Adenocarcinoamele, care apar la nivelul joncţiunii gastroesofagiene, reprezintă aproximativ 5%. Neoplasmele benigne sunt neobişnuite, leiomiomul benign fiind cel mai frecvent.

Incidenţa

Incidenţa cancerului esofagian a scăzut în ultimele două decade la aproximativ 5 la 100.000. Negrii, în special bărbaţii, sunt de patru-cinci ori mai frecvent afectaţi decât albii, în timp ce femeile au incidenţa cea mai scăzută. Există diferenţe regionale dramatice; în lume, în anumite zone din China incidenţa depăşeşte 1 la 1000 de locuitori.

Etiologie şi patogeneză

Cauza carcinomului esofagian cu celule scuamoase este necunoscută, deşi există multe asociaţii. Factorii de mediu sunt cel mai adesea implicaţi, în mod particular în acele zone ale lumii care au incidenţa cea mai crescută. În Statele Unite, tutunul şi abuzul de alcool sunt consideraţi principalii factori de risc, nu numai pentru cancerul esofagian, dar şi pentru tumorile cu celule scuamoase ale capului şi gîtului. Lezarea esofagului datorată ingestiei de leşie, radiaţiilor, sau stazei îndelungate (achalasia), cresc de asemenea incidenţa. Adenocarcinomul este puternic identificat cu epiteliul Barrett, o metaplazie a esofagului distal, unde apar mucoasă gastrică şi epiteliu intestinal în asociere cu refluxul gastroesofagian pe termen lung. Incidenţa carcinomului esofagian este crescută de asemenea la pacienţii cu o afecţiune ereditară rară, asociată cu îngroşarea pielii palmelor şi plantelor (tiloză).

Manifestări clinice

Cel mai frecvent şi mai important simptom al carcinomului esofagian este disfagia. Iniţial, pacienţii acuză dificultate în deglutiţie pentru alimente solide, apoi progresiv şi pentru lichide; anorexia şi scăderea ponderală însoţesc în mod obişnuit disfagia. În obstrucţia completă pot apare regurgitaţia şi aspiraţia cu pneumonie secundară. De asemenea, pneumonia poate surveni în fistula trahoesofagiană. Manifestări mai puţin frecvente sunt în legătură cu afectarea structurilor adiacente din mediastin şi constau în durere substernală şi disfonie, prin compresia nervului laringen recurent. Adesea, sângerările GI sunt oculte, deşi pot fi masive şi fatale când tumora erodează aorta. Hipocratismul digital şi anomaliile endocrine paraneoplazice (hipercalcemia, sindromul Cushing) au fost rareori observate.

Complicaţii

Cancerul esofagian tinde să fie o malignitate "tăcută", până în stadii tardive, datorită distensibilităţii esofagului, de aceea, tumora trebuie să fie voluminoasă, înainte ca disfagia să apară. Complicaţiile locale sunt cel mai adesea în legătură cu extensia mediastinală sau cu îngustarea esofagului. Deoarece esofagul nu are seroasă, tumora tinde să metastazeze precoce în ganglionii limfatici regionali, ficat şi plămâni.

Diagnostic

La pacienţii trecuţi de 40 ani şi la cei cu factori de risc pentru carcinomul esofagian, o disfagie recent instalată trebuie evaluată cu promptitudine pentru o tumoră esofagiană. Un tranzit baritat cu dublu contrast al esofagului, arată de obicei o anomalie dacă este prezent carcinomul. De asemenea, un test iniţial adecvat poate fi endoscopia. Biopsia mucoasei cu citologia unei leziuni esofagiene identificate are un grad înalt de specificitate.

Examenul CT toracic este adesea folosit pentru stadializare şi pentru excluderea afectării structurilor adiacente (bronhii, aortă), precum şi pentru a detecta limfadenopatiile mediastinale sau metastazele pulmonare şi hepatice. În unele centre, ultrasonografia endoscopică joacă un rol util în

detectarea extinderii tumorii şi, astfel, a rezecabilității sale.

Tratament şi prognostic

Adesea, cancerul esofagian este incurabil în momentul diagnosticului, deoarece semnele şi simptomele îngrijorătoare precoce pot lipsi. Deşi aproximativ 10-50% dintre pacienți suferă rezecție chirurgicală pentru efectele sale paleative, rezecția chirurgicală poate vindeca boala în 5-10% din cazuri. Oricum, mortalitatea operatorie în rezecția curativă se apropie de 15%. La pacientul care nu este un candidat pentru operație, radioterapia în doze mari poate oferi paliație. Alte terapii paleative constau în amplasarea unui tub de plastic (proteză) ori metalic de-a lungul obstrucției, coagularea cu laser sau cu probe termale sau dilatație endoscopică.

CARCINOMUL GASTRIC

Mai mult de 90% din tumorile maligne ale stomacului sunt adenocarcinoame. Alte neoplasme mai puțin frecvente includ limfoamele sau boala metastatică (melanom, sân). Tumorile benigne includ leiomioamele şi adenoamele. Acest capitol este focalizat asupra adenocarcinoamelor.

Incidența

În anii 1940, carcinomul gastric era cel mai frecvent neoplasm în Statele Unite. A urmat o inexplicabilă scădere a incidenței, acum adenocarcinomul gastric fiind al şaptelea neoplasm ca frecvență. Există o variație marcată a incidenței cancerului gastric în toată lumea cu procente foarte ridicate comunicate în Japonia, părți din America de Sud şi Europa de Est. Când grupuri populaționale emigrează din zonele cu incidență crescută în cele cu incidență mică, frecvența scade foarte încet, pe parcursul câtorva generații.

Etiologie şi patogeneză

S-a sugerat că factorii de mediu sunt cauză pentru carcinomul gastric datorită incidenței regionale a bolii precum şi schimbărilor care survin în populațiile care migrează. Au fost descrise o varietate de asocieri (Tabel 37-1). Cancerul gastric este mai frecvent la bărbații vârstnici negri, comparativ cu albii, la cei cu statut socio-economic modest, şi la cei cu istoric familial pozitiv. Date recente sugerează o legătură strânsă cu gastrita cu *Helicobacter pylori* probabil prin rolul său în determinarea gastritei atrofice. Alte anomalii ale mucoasei (polipi adenomatoşi), anemia pernicioasă (asociată cu tumori carcinoide), şi statusul post-gastrectomie, apar deasemenea a fi condiții precanceroase. O dietă bogată în sare şi nitrați se crede a fi un factor de mediu potențial. Deşi mulți dintre aceşti factori au fost asociați cu cancerul gastric, scăderea incidenței în ultimele decade nu poate fi pusă pe seama unui anume factor.

TABELUL 37- 1 Adenocarcinomul gastric

Factori asociați	Manifestări clinice
-Factori de mediu: diferențe geografice	Anorexie, sațietate precoce, scădere în greutate
-Dieta? nitrozamine	Disfagie, vărsături, slăbiciune
-Grup sanguin A. Gastrită cu *Helicobacter pylori*	Epigastralgii, până la durere severă, apăsătoare
- Gastrita atrofică	Anemie, sângerări oculte în scaun
-Polipi adenomatoşi (>2 cm)	Masă epigastrică, semne de metastaze
-Rezecție subtotală pentru ulcer benign	Rar: ganglionul lui Virchow, raftul lui Blumer, sindromul Trousseau, acanthosis nigricans.

Manifestări clinice

Tabloul clinic al cancerului gastric depinde de o varietate de factori, inclusiv de caracteristicile morfologice ale tumorii (infiltrativ versus ulcerativ), mărimea tumorii, prezența stenozei pilorice şi de existența sau absența metastazelor (vezi Tab.37-1). Un simptom frecvent este durerea epigastrică care poate mima durerea ulceroasă, sau poate fi mai constantă şi mai severă, exacerbată de alimentație. Poate apare greață, iar vărsăturile sunt frecvente, mai ales în stenoza pilorică. De asemenea, sunt frecvente anorexia şi scădera în greutate. Majoritatea tumorilor au originea în porțiunea distală a stomacului; leziunile proximale pot determina obstrucția porțiunii distale a esofagului, cu apariția disfagiei. Poate apare şi anemie prin deficit de fier, ca urmare a pierderilor de sânge acute sau cronice. Alte semne şi simptome mai puțin întâlnite pot fi în legătură cu metastaze la distanță, extensia directă în cavitatea abdominală sau sindroame paraneoplazice. Prin extensie locală pot apare icter obstructiv, ascită neoplazică sau fistulă gastrocolică, în timp ce sindromul Trousseau (tromboflebită), dermatomiozita şi acanthosis nigricans reprezintă manifestări paraneoplazice. La examenul fizic pacientul poate avea o aparentă stare de sănătate, ori scădere în greutate evidentă. Palparea abdomenului poate releva sensibilitate epigastrică sau o masă tumorală. Tot la examenul fizic, în boala metastazică pot fi evidențiate ganglionul lui Virchow (supraclavicular stâng), raftul lui Blumer (masă tumorală în fundul de sac posterior), sau o tumoră Krukenberg (metastaze ovariene).

Diagnostic

Prima investigație efectuată în evaluarea carcinomului gastric este adesea o serie de radiografii GI superioare. Folosind o tehnică cu dublu contrast, cu proiecții multiple, se creşte sensibilitatea şi se evaluează mai bine întregul stomac Caracteristicile radiologice ale tumorii sunt variabile şi depind de caracteristicile sale morfologice şi patologice. De exemplu, carcinomul gastric se poate prezenta ca o masă polipoidală mare, ca un ulcer gastric aparent benign (în stadiu precoce), sau ca pliuri anormale, cu un perete îngroşat nedistensibil (linită plastică). Caracteristicile radiologice care sugerează un ulcer gastric malign includ o bază neregulată a ulcerului, un

ulcer în cadrul unei mase şi aspectul pliurilor convergente. Totuşi, diferenţierea certă între ulcerul benign şi cel malign poate fi confirmată numai prin biopsie.

Ca test diagnostic iniţial la anumiţi pacienţi se foloseşte şi endoscopia digestivă superioară, deoarece anomaliile mucoasei identificate cu această tehnică pot fi biopsiate, precum şi asociate cu periajul mucoasei pentru citologie; împreună, ele cresc specificitatea diagnosticului la 95%. Pentru a confirma benignitatea, ulcerele gastrice trebuie supravegheate adesea radiologic sau endoscopic până când vindecarea este completă; cu toatea acestea, în cazuri rare, chiar ulcerul malign se poate vindeca. Nici un marker serologic pentru cancer nu este util pentru diagnostic sau pentru detectarea recurenţelor după intervenţia chirurgicală.

Tratament şi prognostic

Cancerul gastric poate fi vindecat numai prin intervenţie chirurgicală radicală. Din păcate, mai puţin de o treime dintre cancerele gastrice sunt curabile în momentul prezentării. După stabilirea diagnosticului, stadializarea se efectuează pentru a determina prezenţa extinderii locale sau a metastazelor la distanţă. Uzual se utilizează teste biochimice hepatice, investigaţii imagistice abdominale, cel mai frecvent CT şi biopsia oricărui ganglion suspect. Ocazional, laparoscopia poate fi efectuată. Dacă s-au identificat metastaze la distanţă, se poate practica rezecţia paleativă pentru prevenirea obstrucţiei sau a sângerărilor ulterioare. În cazul tumorii localizate, rezecţia poate fi limitată la aria tumorală, ceace diminuează morbiditatea. Supravieţuirea la 5 ani este sub 5% pentru majoritatea pacienţilor. În schimb, pacientul cu cancer gatric precoce, la care tumora nu s-a extins la ganglionii limfatici regionali, pot fi adesea vindecaţi prin intervenţie chirurgicală radicală. Radioterapia în cancerul gastric este în general nesatisfăcătoare. S-au folosit o varietate de regimuri chimioterapice, cu rezultate modeste şi fără vindecare. Terapia endoscopică este paleativă.

CARCINOMUL COLONIC

Adenocarcinoamele reprezintă >95% dintre toate tumorile maligne ale intestinului gros; următoarea discuţie a cancerului colonic include şi cancerul rectal. Alte neoplasme rare ale colonului, cum ar fi tumora carcinoidă, leiomioanele, metastazele colonice, nu sunt discutate aici.

Incidenţa

Colonul şi rectul sunt în prezent pe al treilea loc, ca frecvenţă a carcinoamelor la bărbaţi şi pe locul doi la femei. În ansamblu cancerul colorectal reprezintă a treia cauză ca frecvenţă de mortalitate prin neoplasm. Aproximativ 150.000 noi cazuri se diagnostichează anual, reprezentând 15% din toate tumorile maligne. Incidenţa este variabilă în lume: în regiunile mai dezvoltate, cum ar fi Statele Unite, Europa de Vest, Australia şi Noua Zeelandă, frecvenţa este mult mai ridicată decât în America de Sud sau Africa. Emigranţii tind să atingă riscul caracteristic noului mediu.

Etiologie şi patogeneză

Cauza cancerului de colon este necunoscută, deşi s-au descris o serie de asocieri. Factorii de mediu, în special dieta, au fost frecvent implicaţi, date fiind variaţiile regionale observate şi modificările în incidenţă date de migraţie. O dietă scăzută în fibre, dar bogată în grăsimi animale şi proteine, mai ales din carnea de vită, a fost cel mai frecvent documentată ca importantă şi se coreleză cu dietele persoanelor din toată lumea, unde incidenţa este ce mai crescută. S-a postulat că excesul de grăsimi şi flora bacteriană colonică interacţionează într-un anume mod pentru a produce metaboliţi, cum ar fi acizii biliari toxici.În contrast, o dietă bogată în fibre se asociază cu o incidenţă mult mai scăzută a bolii. Date fiind aceste asocieri, efectele protectoare ale diverşilor factori din dietă, incluzând calciul, seleniul şi tărâţele suplimentare, necesită studii ulterioare. Alţi factori de risc importanţi, în afara dietei sunt subliniaţi în tabelul 37-2. Deşi cancerul de colon neasociat cu polipoza familială a fost identificat la indivizi in jurul vârstei de 10 şi de 20 de ani, incidenţa creşte evident în jurul vârstei de 40 de ani şi se dublează cu fiecare decadă care urmează. Afecţiuni asociate cu un turnover crescut al celulelor mucoase au de asemenea un risc crescut; BII, în special colita ulcerativă (vezi cap.36) şi anumite sindroame polipoide familiale sunt exemple. Un istoric de cancer anterior sau de adenom de colon, cancerul de colon la una sau mai multe rude de gradul I, sau „sindromul de cancer familial" (cancere multifocale în alte organe, în special organe sexuale feminine), creste riscul carcinomului colonic în egală măsură. Astfel, influenţele ereditare pot juca un rol important la unii pacienţi. Mai mult, există dovezi că activarea secvenţială a câtorva oncogene are un rol cheie în apariţia unor tumori colorectale (fig.37-1).

Manifestări clinice

Ca şi în cazul cancerului esofagian şi gastric, carcinomul colonic are foarte puţine semne precoce de avertizare. Poate fi total asimptomatic şi descoperit accidental în cursul chirurgiei abdominale ori la sigmoidoscopia de screening. Sângerarea din tractul GI este cel mai frecvent semn de prezentare şi se poate manifesta ca sângerare ocultă în scaun, melenă, ori rectoragie cu sânge roşu strălucitor, în funcţie de localizarea tumorii. Durerea abdominală nu este un simptom obişnuit, deşi poate apare ca o consecinţă a obstrucţiei (mai des întâlnită în tumorile situate pe colonul stîng) sau ca urmare a invaziei peretelui intestinului subţire. Diareea prin supraplin poate apare când o tumoră distală determină o obstrucţie colonică severă dar incompletă.

TABELUL 37- 2 Factori de risc pentru carcinomul colonic

Vârsta înaintată
Boli inflamatorii intestinale
Istoric personal de cancer sau adenom colonic
Istoric familial de cancer de colon
Sindroame polipozice familiale (polipi adenomatoşi)
Istoric de cancer de sân sau genital feminin
Sindromul Peutz-Jeghers (hamartoane)

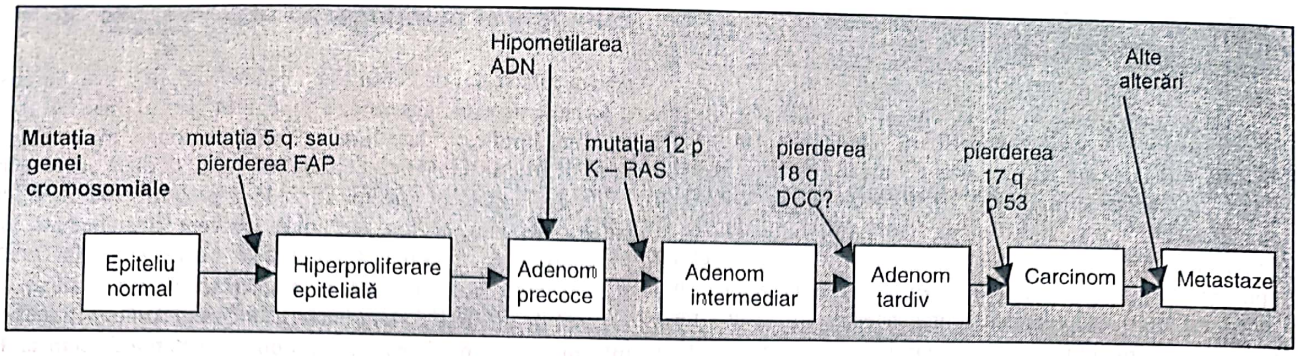


Figura 37-1

Un model genetic pentru tumorigeneza colorectală.
(Retipărit cu permisiunea lui Fearon ER, Vogelstein B: A geneticmodel for colorectal tumorigenesis [review]. Cell 1990; 61: 759+767. Copyright by Cell Press.)

Scăderea ponderală şi anorexia sunt simptome nespecifice ale oricărei stări maligne, cu toate că, de obicei, apar tardiv în evoluția bolii. Alte semne şi simptome la prezentare includ perforația, ascită malignă şi metastazele hepatice cu icter.

Diagnostic

Cancerul de colon trebuie suspicionat la orice pacient peste vârsta de 40 ani care se prezintă cu sângerări oculte în scaun, anemie prin carență de fier, rectoragii sau modificări de tranzit intestinal, în special dacă se asociază cu disconfort abdominal şi cu oricare dintre factorii de risc notați în tabelul 37-2. Prezența de sânge roşu strălucitor, cu origine rectală, în scaun sugerează boală hemoroidală, deşi trebuie exclus carcinomul colonic la pacientul peste 40 ani. Investigarea trebuie să înceapă cu tuşeul rectal. Cu toate acestea, majoritatea tumorilor colorectale nu pot fi depistate prin această metodă, necesitând evaluare radiologică sau colonoscopie. Aproximativ 50% din tumori se evidențiază cu sigmoidoscopul flexibil (până la o distanță de 60 cm) – fig. 37-2; deşi inițial, la cei în vârstă, tumorile se localizează predominant pe colonul proximal. După efectuarea irigoscopiei cu dublu contrast trebuie efectuată o rectosigmoidoscopie, deoarece examinarea radiologică este mai puțin sensibilă pentru colonul distal. Colonoscopia poate fi un test diagnostic inițial folosit la pacienții cu o leziune suspectă depistată irigoscopic sau la cei la care persistă simptomele în ciuda examenului radiologic negativ. Biopsia recoltată în timpul colonoscopiei stabileşte diagnosticul în aproape 100% cazuri. Determinarea antigenului carcinoembrionar (CEA) nu este de ajutor în stabilirea diagnosticului, dar este util în supravegherea recurențelor după intervenția chirurgicală. Diagnosticul diferențial al neoplasmului de colon include: diverticulita, colita ischemică, ectazii vasculare, bolile inflamatorii intestinale, polipi benigni.

Tratament şi prognostic

Singurul tratament efectiv este cel chirurgical cu îndepărtarea tumorii, colonului adiacent şi mezenterului. Preoperator se practică colonoscopie şi CT abdominal pentru a exclude alte tumori sincrone şi pentru a evidenția posibilele metastaze peritoneale, pulmonare, hepatice. Tipul de intervenție chirurgicală depinde de obicei de localizarea tumorii. Hemicolectomia se efectuează pentru leziunile drepte şi stângi, rezecția anterioară cu anastomoza bontului rectal pentru tumorile sigmoidine şi rectale superioare şi o rezecție combinată abdominală şi perineală cu o colostomie permanentă, pentru leziunile distale ale rectului. La pacienții cu boală metastatică, chirurgia oferă cea mai bună intervenție paleativă în cazul ocluziei, sângerărilor sau perforației. Radioterapia este eficace în cancerul rectal, şi poate fi efectuată preoperator sau în cazul metastazelor osoase dureroase. Chimioterapia cu 5- fluorouracil în combinație cu Levamisol îmbunătățeşte supraviețuirea la pacienții aflați în stadiul Duke C al bolii în momentul diagnosticului. În plus metastazele hepatice izolate pot fi rezecate pentru a ameliora supraviețuirea pacienților.

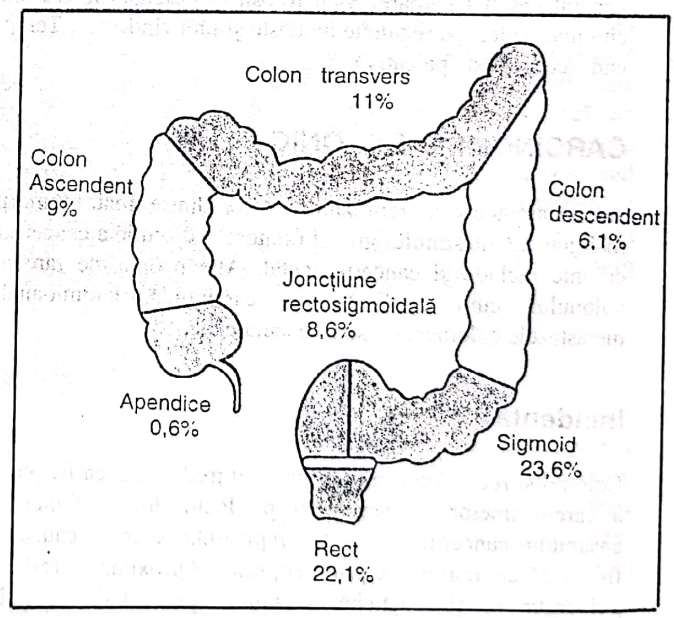


Figura 37-2

Distribuția cancerului de colon în funcție de segmentul anatomic, în acord cu al treilea program național de supraveghere a cancerului (segment nespecificat) (Date din Shottenfeld D, Fraumeni J Jr [eds.]: Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelfia, WB Saunders, 1982, pp 703 – 727)

Rezultatele tratamentului chirurgical al carcinomului de colon sunt excelente, cu mortalitate acceptabilă, chiar la pacienții în vârstă. Ca în toate neoplasmele tractului GI, supraviețuirea pentru cancerul de colon depinde de stadiul tumorii în momentul diagnosticului denumit în mod uzual leziunile Duke A (limitate la peretele intestinului) au supraviețuirea la 5 ani > 80%; Duke B (prin peretele intestinului) au o supraviețuire la 5 ani între 60 și 80%; Duke C (prin peretele intestinal, până la seroasă), au ~ 50% supraviețuire, chiar dacă sunt afectați ganglionii limfatici; Duke D (boala metastatică) au la 5 ani supraviețuire de ≤25%. După intervenția chirurgicală, supravegherea de rutină include colonoscopie de supraveghere sau radiografie cu bariu, pentru a exclude polipii asociați omiși, cancerele sau leziunile recurente, și de asemenea, măsurarea ACE. Cu toate acestea, detectarea unei recurențe "curabile" prin creșterea ACE este foarte rară. În plus, date recente sugerează că monitorizarea ACE de rutină nu prelungește supraviețuirea.

Screening și prevenire

Procesul complex al carcinogenezei colonice evoluează în mulți ani. Polipii adenomatoși benigni ca și carcinoamele localizate în stadiile inițiale pot fi curabili atât prin polipectomie colonoscopică (dacă tehnic este posibil), cît și prin intervenție chirurgicală. Datorită legăturii dintre polipii adenomatoși și cancer, există acum un interes considerabil în screeningul populațional privind polipii și cancerul colonic, cu testare anuală a hemoragiilor oculte din materiile fecale și examinare periodică (la fiecare 3-5 ani) prin rectosigmoidoscopie începând cu vârsta de 40-50 ani. Dacă se găsește sângerare ocultă în scaun, se impune examinarea radiologică sau colonoscopică a întregului colon. Nu este clar dacă această strategie de screening este cost-eficientă sau scade mortalitatea în populația generală, deși tumorile găsite ca urmare a testului hemoragiilor oculte în scaun tind să fie într-un stadiu incipient. Din contră, indivizii cu risc crescut de dezvoltare a carcinomului de colon, cum ar fi cei cu sindromul polipozei familiale, cu antecedente de polipi adenomatoși colonici sau cancer, sau cu colită ulcerativă implicând întregul colon, trebuie să fie examinați periodic pe tot colonul.

POLIPII TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Un polip se definește ca o creștere excesivă tisulară, uzual a celulelor epiteliale, care apare la suprafața mucoasei și se extinde în lumenul tractului GI. Polipii pot fi unici sau multipli, sporadici sau familiali, pedunculați (atașați printr-o tijă) sau sesili (cu bază largă), neoplazici sau non-neoplazici, benigni sau maligni. Polipii pot apare oriunde de-a lungul tractului GI, deși cei crescând în colon au o mai mare importanță, datorită prevalenței și potențialului lor malign. O clasificarea simplificată a polipilor colonici este expusă în tabelul 37-3. În acest capitol se discută numai polipii neoplazici și polipii benigni asociați cu diversele sindroame polipozice.

Incidența

Polipi adenomatoși colonici sunt foarte frecvenți și au o incidență în creștere cu vârsta, astfel încât un om de 50 de ani are o șansă de 20% de a avea un polip colonic adenomatos, pe cînd la o persoană de 70 ani șansa este de 30-40%. Pacienții cu un polip au cu o frecvență mai mare polipi colonici sincroni și un potențial mai mare în a dezvolta în timp polipi adiționali.

Etiologie și patogeneză

Cauza polipilor colonici, alta decât cea cert asociată afecțiunilor ereditare, este necunoscută. Date indirecte sugerează că majoritatea carcinoamelor de colon survin din polipi adenomatoși benigni preexistenți, de obicei după o perioadă de cel puțin 5-10 ani. Prin urmare, factorii de risc anterior identificați, asociați cu carcinomul colonic, (vezi tabelul 37-2) pot avea de asemenea legătură cu polipii adenomatoși benigni.

Un foarte mic procent din polipii benigni progresează către malignitate, iar factorii cauzanți pentru această tranziție nu sunt cunoscuți. Datorită potențialului de malignizare, este recomandabil să se îndepărteze orice polip adenomatos descoperit. Majoritatea polipilor colonici sunt mici (sub 1 cm diametru), de obicei asimptomatici, și descoperiți accidental, fie la autopsie, fie la examinarea radiologică sau colonoscopică. Când leziunile sunt >2 cm, pot apare sângerări GI (de obicei oculte); numai polipii foarte mari care adesea conțin un focar de carcinom, determină hematochezie. Sunt neobișnuite durerile abdominale sau tulburările de tranzit. Foarte rar, adenoamele viloase pot produce diaree apoasă, cu pierderi mari de potasiu, rezultând hipopotasemie simptomatică.

Diagnostic

Acuratețea diagnosticului în cazul unui polip colonic depinde de mărimea acestuia și este facilitată de investigația efectuată. Clismele baritate cu simplu contrast pot să nu evidențieze clarpolipi sub 1 cm diametru, deși tehnicile cu dublu contrast identifică uzual leziuni >5 mm. Prin colonoscopie se evidențiază cea mai mare parte a polipilor colonici, dar nu toți. Indiferent de dimensiunea sa tipul de polip colonic benign sau malign – poate fi determinat numai prin biopsia mucoasei.

TABELUL 37- 3 Polipii colonului

Polipi neoplazici
Polipi adenomatoși benigni (tubular, mixt sau vilos)
Survine randomizat
Familial-polipoza familială a colonului, sindromul Gardner vezi (fig.37-3), sindromul Turcot, sindromul cancerului familial
Polipi maligni-modificări carcinomatoase *în situ* sau invazive
Polipi non-neoplazici
"Pseudopolipi" inflamatori
Sindromul Peutz-Jeghers – hamartoame
Polipi mucoși cu epiteliu normal
Polipi juvenili

Tratament

Cu toate că numai o mică proporție a polipilor adenomatoşi colonici suferă transformare malignă, toate adenoamele identificate trebuie de obicei îndepărtate. Deşi aceasta poate fi realizată rapid cu colonoscopul, leziunile mari sesile pot necesita rezecție chirurgicală. Pacienții cu polipi adenomatoşi în antecedente, au risc crescut pentru alte adenoame, aşa încât se indică să fie urmăriți la intervale regulate.

SINDROAMELE POLIPOZICE FAMILIALE

Sindroamele polipozice familiale sunt afecțiuni ereditare rare, cu transmitere dominantă în care polipi multipli pot fi găsiți de-a lungul tractului GI (vezi tabel 37-3).

Polipoza familială a colonului

În această afecțiune genetică rară (1 la 8000 naşteri), polipii adenomatoşi se dezvoltă progresiv de-a lungul colonului, astfel încât la vârsta de 20 ani a pacientului, mii de polipi adenomatoşi „tapetează" colonul. Pacientul poate fi asimptomatic, până când apar sângerări ori simptome asociate dezvoltării cancerului colorectal. Cancerul colorectal este o consecință inevitabilă în istoria naturală a acestui sindrom, şi apare la aproximativ 10-15 ani după debutul polipozei. La aceşti pacienți, polipii adenomatoşi pot apare de asemenea la nivelul tractului GI superior. La pacientul cu diagnostic de polipoză familială, este necesară colectomia completă electivă (de obicei după ce s-a terminat creşterea). Datorită pattern-ului ereditar dominant, ceilalți membri ai familiei trebuie supravegheați.

Sindromul Gardner

În acest sindrom, asemănător polipozei colonice familiale, sunt prezente manifestări extracolonice ale tumorilor de țesut moale benigne şi osteoamelor (fig.37-3). Pot apare de asemenea polipi ai tractului GI superior. Ca şi polipoza colonică familială, polipii colonici au potențial malign şi astfel, este indicată colectomia totală.

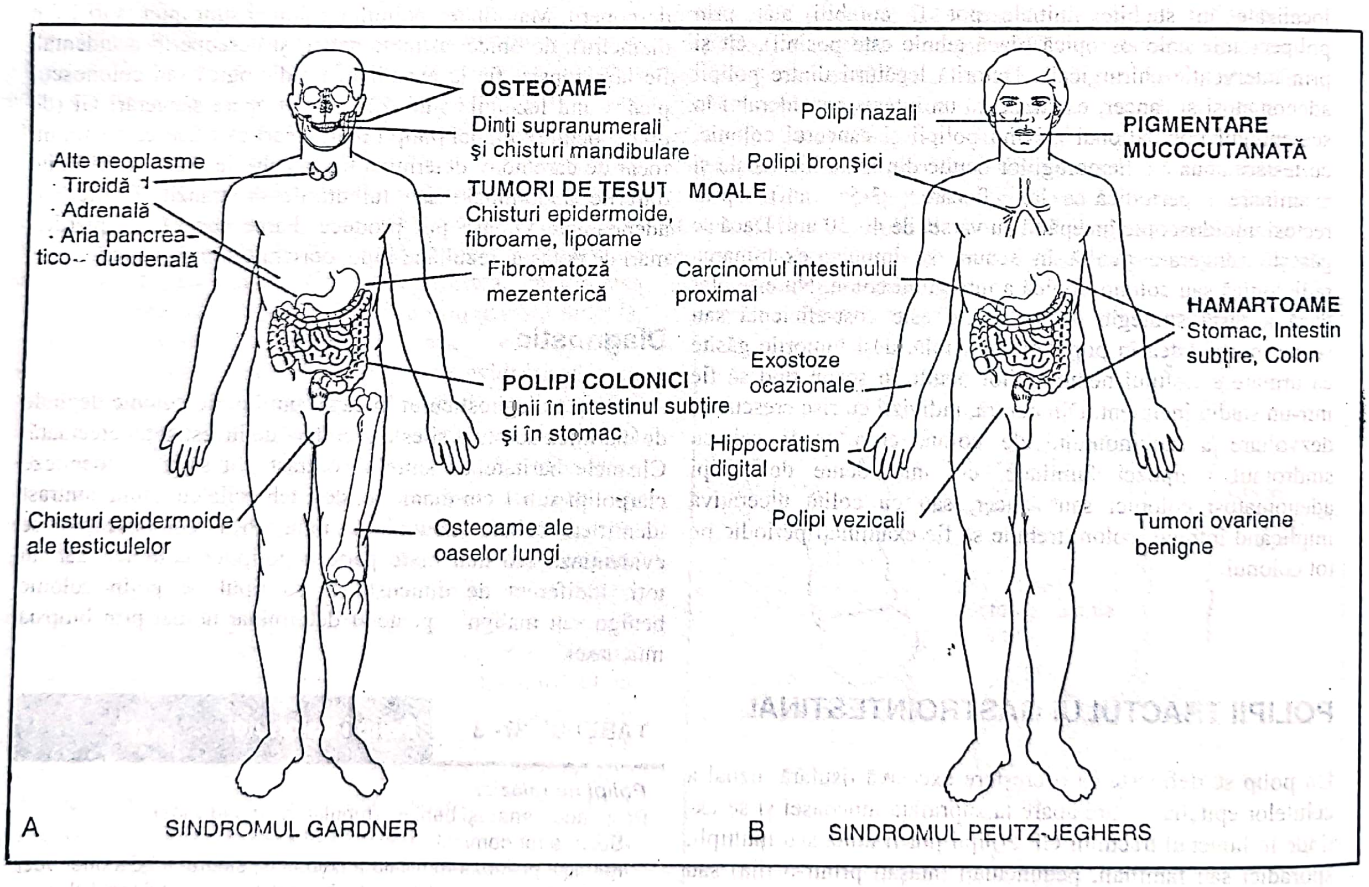


Figura 37-3

A. Reprezentare schematică a sindromului Gardner. Trăsătura primară este triada polipozei colonice, tumorilor osoase şi tumorilor de țesut moale (cu litere mari accentuat), altetrăsături sunt indicate prin tipărire normală. B. Prezentare schematică a sindromului Peutz – Jeghers. Caracteristicile primare ale acestui sindrom sunt pigmentarea mucocutantă şi polipoza gastrointestinalăbenignă (tipărire accentuată). Prin tipărire normală se arată caracteristicile secundare.

Sindromul Peutz-Jeghers

În contrast cu polipii din sindromul Gardner şi cu polipoza colonică familială, aceşti polipi sunt hamartoame care nu au potenţial malign prin ele însele, dar se asociază cu adenocarcinoame ale intestinului subţire. Pigmentarea cutaneo-mucoasă caracteristică, în special a mucoasei bucale şi în egală măsură a buzelor, tălpilor, picioarelor şi dosului mâinilor este recunoscută (vezi fig.37-2). Pacienţii cu acest sindrom sunt de obicei asimptomatici sau pot prezenta hemoragii GI, dureri abdominale sau frecvent invaginaţie cu ocluzia intestinului subţire care să necesite intervenţie chirurgicală urgentă.

BIBLIOGRAFIE

Baoland CR, Kim YS: Gastrointestinal polyposis syndromes. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1430-1448.

Boyce HW Jr: Tumors (of the esophagus). In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 401-418.

Bresalier RS, Kim YS: Malignant neoplasms of the large intestine. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1449-1483.

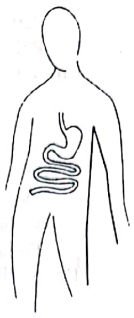
Davis GR: Neoplasms of the stomach. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.); gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 763-792.

Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759-767.

Itzkowitz SH, Kim YS: Polyps and benign neoplasms of the colon. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1402-1429.

Levin B: Neoplasms of the large and small intestine. In Wyngaaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 713.

38



Pancreasul

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE

Pancreasul este un organ relativ mic (<110 g), dar multifuncţional, care conţine două componente specifice şi aparent independente: pancreasul endocrin şi pancreasul exocrin. Pancreasul endocrin constă din insulele Langerhans, pachete de celule endocrine împrăştiate pe tot cuprinsul pancreasului, care secretă insulină, glucagon şi alţi hormoni polipeptidici. Pancreasul endocrin este discutat în alte capitole. Celulele pancreasului exocrin se adună în ciorchine în acini, care mai departe se grupează în lobuli. Celulele acinare drenează prin canalicule care converg în canale mai mari, ce converg în canalul Wirsung, principalul canal pancreatic. Sucul pancreatic drenează în final prin sfincterul Oddi şi papilă în a doua porţiune a duodenului. În plus canalul minor pancreatic accesor (canalul Santorini) se uneşte cu principalul duct pancreatic la nivelul capului glandei, pe care îl străbate separat, intrând în duoden prin ampula mică situată la câţiva cm mai sus. Canalul pancreatic minor rămâne potent la aproximativ 70% din oameni. Capul pancreasului se află în curbura duodenului secundar, cu corpul şi coada extinse retroperitoneal spre hilul splenic, pe o porţiune totală de 12-15 cm (fig.38-1). Capul pancreasului este în strânsă legătură anatomică cu o serie de structuri importante: canalul biliar comun, vena cavă inferioară, aorta şi originea arterei mezenterice superioare, artera şi vena splenică, rinichiul şi suprarenala dreaptă. Când este stimulat, pancreasul normal poate secreta un volum mare (> 7 l/zi)de lichid caracteristic

Compoziţia electrolitică

Sucul pancreatic este izotonic cu lichidul extracelular, la toate proporţiile de secreţie. Concentraţiile a doi anioni principali, respectiv bicarbonatul (HCO_3^-) şi clorul (Cl^-) variază reciproc, totalizând în jur de 150 mgEq/l. Celulele din acinii centrali şi din ducte adaugă HCO_3^- la sucul bogat în Cl^- din acini, iar la un debit maximal concentraţia HCO_3^- se apropie de 130 mEq/l rezultând un suc pancreatic alcalin. Acest lichid bogat în HCO_3^- neutralizează acidul clorhidric secretat de stomac, ajuns în duodenul II şi creşte pH-ul intraluminal la nivele la care enzimele pancreatice devin catalitic active (pH>3,5-4).

Conţinutul proteic

Sucul pancreatic este bogat în proteine şi este compus în primul rând din enzime digestive şi proenzime (inactive până când sunt convertite în forma activă în intestinul subţire), care sunt secretate de celulele acinare. Enzimele eliberate sub formă activă includ lipaza, amilaza, ribonucleaza, în timp ce formele inactive includ proteaze şi fosfolipaze. Enzimele inactive secretate în duoden sunt activate în cascadă: enterokinza transformă tripsinogenul în tripsină; tripsina activează apoi toate celelalte proenzime. Colipaza (care creşte activitatea lipazei) şi inhibitorii tripsinei sunt secretaţi de asemenea de pancreas.

Controlul secreţiei

Secreţia enzimatică pancreatică este stimulată de o serie de factori. Cea mai importantă secreţie survine postprandial, ca răspuns la unul sau mai mulţi stimuli:

1. Hormoni – colecistokinina (CCK), care stimulează un lichid bogat în proteine (enzime) şi secretina care stimulează un fluid bogat în HCO_3^- sunt cei mai importanţi doi factori stimulatori HCO_3^-. Ambii sunt eliberaţi de celulele intestinale proximale. CCK poate potenţa de asemenea acţiunea secretinei.
2. Stimularea vagală colinergică – stimularea vagală este în parte răspunzătoare de secreţia bazală. Stimularea vagală de asemenea creşte secreţia enzimelor ca şi răspunsul la CCK.
3. Inhibiţia prin feedback - studiile la oameni au dovedit existenţa unei anse de feedback, în timp ce activitatea proteazelor intraduodenale (de ex. tripsina) suprimă nivelele circulante de CCK. Aceasta poate fi important la pacienţii cu pancreatită cronică, la care stimularea continuă (datorită suprimării activităţii de proteaze intraduodenale) poate cauza durere abdominală.

Investigaţiile structurii şi funcţiei pancreatice

Până la descoperirea ultrasonografiei (US) şi a tomografiei computerizate (CT), pancreasul a fost un organ relativ "invizibil". Acum, pancreasul poate fi examinat invaziv prin

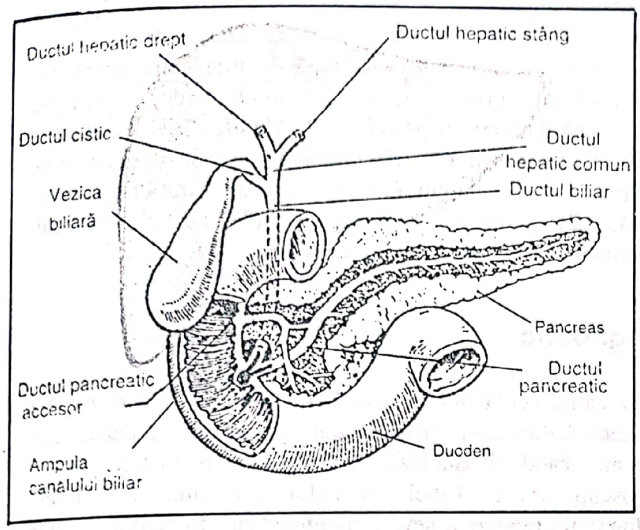


Figura 38-1

Legăturile canalelor vezicii biliare, ficatului şi pancreasului. (După Bell GH, Emslie-Smith D, Paterson CR: Textbook of Physiology and Biochemistry. 9th ed. Edinburg. Churchill Livingstone, 1976; cu permisiunea.)

colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP) şi neinvaziv cu ajutorul US şi CT (fig.38-2). Calculii pancreatici pot fi îndepărtaţi, pseudochisturile pot fi drenate, iar stricturile pancreatice ductale pot fi protezate nechirurgical în timpul ERCP. Biopsia percutană ca şi drenajul chisturilor infectate pot fi de asemenea realizate folosind US şi CT. Rezonanţa magnetică nucleară (MRI) poate fi un instrument diagnostic folositor în viitor.

Enzimele pancreatice pot fi măsurate în sânge sau în lichidul gastrointestinal. Lezarea acută a acinilor pancreatici determină deversarea amilazei în sânge, care este măsurată clinic ca o creştere a amilazei serice. Aproximativ 2/3 din amilaza serică, normală, (25-125 u/l) provine din glandele salivare. Odată cu amilaza, se eliberează în sînge şi lipază şi tripsinogen. Secreţia pancreatică poate fi estimată aspirând conţinutul duodenal printr-un tub după stimularea cu secretină, secretin-CCK ori după testul prandial. Aceste teste sunt incomode şi se practică numai în centre specializate. Testul la bentiridă care evaluează hidroliza intestinală a unui peptid sintetic prin chimotripsina pancreatică, este descris în cap.32 C, la malabsorbţie. Acest test, larg disponibil, este specific dar relativ lipsit de sensibilitate. Aceste studii cantitative ale secreţiei se efectuează pentru determinarea prezenţei sau absenţei insuficienţei pancreatice exocrine.

PANCREATITA ACUTĂ

Definiţie

Pancreatita acută este o afecţiune inflamatorie a pancreasului asociată cu edem, autodigestie în grade variate, necroză şi în unele cazuri, hemoragie. Clinic, se caracterizează printr-un complex simptomatic tipic, asociat cu un nivel crescut al amilazei serice. Fiziopatologic este o singură entitate cu etiologii variate, diferite grade de severitate şi cu potenţial de a progresa spre pancreatita cronică.

Etiologie şi patogeneză

Factorii de risc asociaţi cu pancreatita acută sunt enumeraţi în Tabelul 38-1. În Statele Unite, cele mai frecvente cauze ale bolii sunt alcoolismul şi litiaza canalului biliar comun. Pancreatita acută se crede că este rezultatul activării neadecvate intrapancreatice a proteazelor, care determină autodigestia glandei (fig.38-3). Cum survine aceasta şi cum diversele cauze culmină într-un obiectiv comun respectiv boală inflamatorie pancreatică, nu se cunoaşte. Mecanismele postulate prin care alcoolul induce pancreatita,constau în alterări fizico-chimice ale proteinelor,rezultând dopuri de mucus şi proteine care blochează canaliculele pancreatice şi în mecanisme determinate de radicalii liberi. Pancreatita biliară survine atunci când un calcul trece prin ampula Vater, determinând o obstrucţie intermediară. Cu toate acestea, mecanismele precise care determină pancreatita biliară nu sunt pe deplin înţelese; simpla ligatură a canalului pancreatic sau refluxul biliar prin pancreas nu determină în mod tipic pancreatită. Episoadele ulterioare pot fi prevenite prin îndepărtarea factorilor de risc asociaţi cu această boală.

Manifestări clinice

Simptomul cardinal al pancreatitei acute este durerea abdominală, care de obicei este constantă, moderată spre severă, deşi uneori poate fi uşoară, localizată în epigastru, frecvent cu iradiere spre spate. Durerea poate fi ameliorată prin aplecare înainte. Simptome frecvent asociate sunt

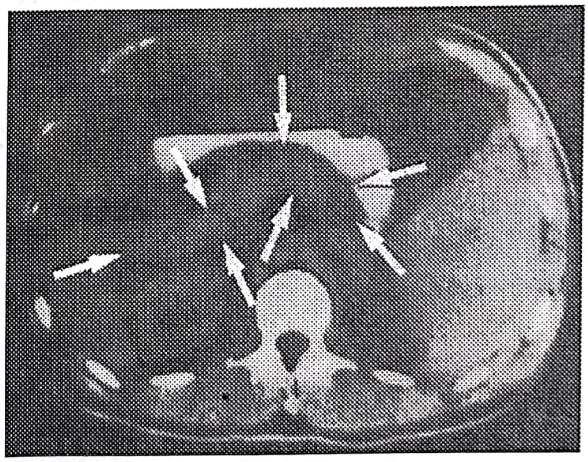


Figura 38-2

Pancreasul normal, demonstrat prin tomografie computerizată. (Prin amabilitatea Dr. Eugene P. DiMagno, Mayo Medical School, Rochester, Minesota.) (Reprinted from Grendell JH: The pancreas. *In* Smith LH Jr, Their SO [eds]: The Biological Principles of Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 1225)

TABEL 38- 1 Condiții asociate cu pancreatita acută

Abuzul de etanol*
Litiază biliară
Traumatism abdominal*
Intervenții chirurgicale abdominale*
Hipercalcemie
Hiperlipidemia
Medicamente anticonvulsivante (acid valproic), antibiotice (sulfamide, tetracicline), antimetaboliți, (6 – mercaptopurina), diuretice (hidroclorotiazida, furosemid)
infecții virale: virusul urlian, vr.Coxsackie, hepatită etc.
Muscătura de scorpion
Carcinom de pancreas
Pancreas divisium*
Ulcer peptic cu penetrare posterioară
Pancreatita ereditară (familială)*
Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP)
Hipoperfuzie (vasculite)

*Asociate cu pancreatita cronică

greața și voma. La examenul fizic, abdomenul este de regulă sensibil, dar fără semne de iritație peritoneală. În cazuri severe, date fizice pot include semne de iritație peritoneală, ileus, febră înaltă, confuzie, tahicardie și șoc hipovolemic. Manifestări rare, rezultând în urma procesului inflamator peripancreatic, includ: (1) pleurezie stângă; (2) pete echimotice pe flancuri (semnul Grey Turner) sau periombilical (semn Cullen) în pancreatita hemoragică; (3) ascită; (4) icter prin interesarea canalului coledoc și (5) masă epigastrică dată de un pseudochist. Manifestările rezultate în urma efectelor sistemice ale enzimelor pancreatice deversate în fluxul sanguin, includ: (1) sindromul de detresă respiratorie acută; (2) insuficientă renală și (3) necroza grăsimii subcutane.

Diagnostic

Pancreatita acută trebuie avută în vedere la oricare pacient care acuză durere epigastrică continuă, severă, cu debut acut, mai ales când se asociază cu oricare dintre factorii de risc cunoscuți (vezi Tabel 38-1).La pacientul cu durere abdominală moderată severă, diagnosticul diferențial include o perforație viscerală (în special ulcer peptic), colecistită acută, infarctul intestinal și alte cauze variate de „abdomen acut''. Standardul de aur pentru diagnostic este creșterea nivelului seric al amilazei. Cu toate acestea, amilazemia poate fi normală la o treime din pacienții cu pancreatită etanolică și moderat crescută la cei cu durere abdominală ca o consecință a altui proces (Tabel 38-2).

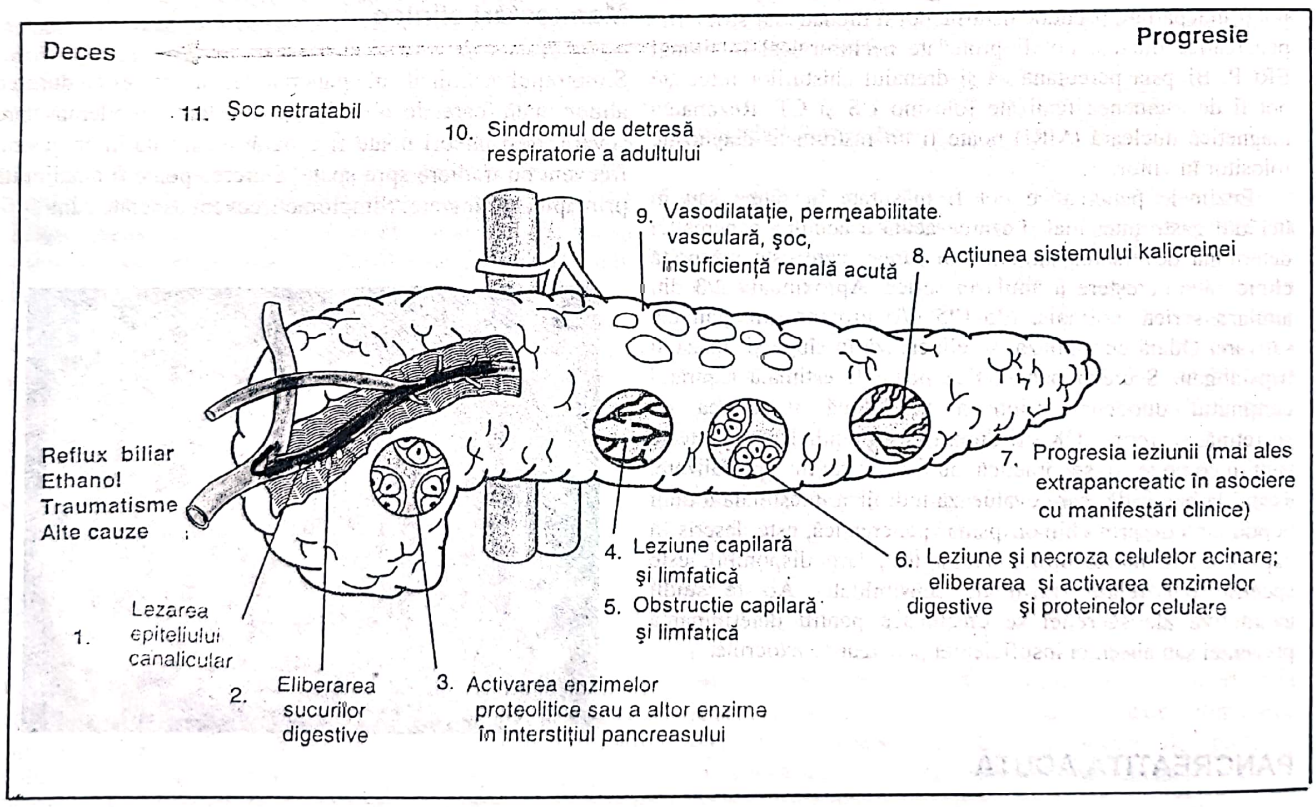


Figura 38-3

Fiziopatologia pancreatitei acute nu este pe deplin înțelesă, dar, ca în această schemă, se pare că se declanșează o cascadă de evenimente, începând cu eliberarea de substanțe toxice în parenchim și terminând cu șoc și moarte. Lezarea epiteliului canalicular sau a celulelor acinare, poate proveni din reflux biliar, creșterea presiunii intraductale, alcool, sau traumatisme.

TABELUL 38- 2 Alte cauze de hiperamilazemie în afara pancreatitei acute

Amilaza pancreatică
Pseudochist pancreatic
Perforaţie gastrică, duodenală, a intestinului subţire
Infarct mezenteric
Administrare de opiacee
După ERCP
Amilaza non-pancreatică
Adenite salivare
Cetoacidoză diabetică
Acidoză lactică
Insuficienţă renală
Sarcină ectopică (ruptă)
Postoperator

ERCP=colangiopancreatografie endoscopică retrogradă

Prin urmare, examenul CT poate fi necesar pentru a evidenţia un pancreas mărit, ca să putem confirma diagnosticul. În pancreatita acută, nivelul amilazei serice creşte de regulă rapid, ca şi cel al lipazei serice, şi poate rămâne crescut 3-5 zile, dar nu se corelează cu severitatea bolii. Lipaza serică poate fi ocazional ridicată, chiar după ce amilazemia a revenit la normal.

Deşi clearance-ul urinar al amilazei creşte în timpul unui atac de pancreatită acută, măsurarea acestui parametru furnizează informaţii modeste pentru diagnostic, în contrast cu cele obţinute numai prin măsurarea lipazei serice. De fapt, măsurarea clearance-ului urinar al amilazei este mai utilă în diagnosticul macroamilazemiei. Alte modificări de laborator pot include: hiperglicemia, hipocalcemia, şi leucocitoza. Concomitent, creşterea aminotransferazelor, fosfatazei alcaline şi bilirubinei, care poate fi intensă dar tranzitorie, sugerează etiologia litiazică.

Tratament şi prognostic

Deoarece patogeneza pancreatitei nu este pe deplin cunoscută, nu există un tratament specific care să poată opri cascada inflamatorie. Tratamentul rămâne în mare suportiv: (1) monitorizarea atentă a statusului volemic, datorită cantităţilor mari de lichid care pot fi sechestrate retroperitoneal prin arsură chimică; (2) ameliorarea durerii, preferabil folosind meperidină; (3) aspiraţia nasogastrică, care "pune pancreasul în repaus" (de folos în special la pacienţii cu greaţă şi vărsături asociate sau cu un atac sever) şi (4) tratamentul complicaţiilor. Alte măsuri, precum tratamentul antibiotic empiric, terapia cu blocanţi de receptori H_2 şi terapia cu octreotizi sunt fără un beneficiu dovedit.

Prognosticul pacientului poate fi estimat în momentul internării şi la 48 h, folosind criteriile Ramson (Tabel 38-3). Un pacient care la momentul internării are mai puţin de trei criterii, are o mortalitate <1%; 40%, dacă 5-6 semne sunt pozitive şi 100% dacă sunt prezente mai mult de 7 semne. În general, rata mortalităţii pancreatitei acute este de aproximativ 10%, cu restabilirea pacientului în 2 săptămâni în aproximativ 90% din cazuri. În fazele de debut al bolii, instabilitatea hemodinamică, afectarea pulmonară sau insuficienţă renală conduc la deces, în timp ce infecţia este cea mai frecventă complicaţie tardivă cauzatoare de moarte.

Complicaţii

Complicaţiile locale şi sistemice ale pancreatitei acute sunt enumerate în Tabelul 38-4. Pseudochistul reprezintă o colecţie lichefiată de detritus necrotic şi enzime pancreatice, care este înconjurat fie de un inel de ţesut pancreatic, fie de unele ţesuturi adiacente; nu conţine epiteliu marginal adevărat. Dispariţia spontană a unui pseudochist depinde de un număr de factori, dintre care cel mai important este mărimea chistului şi de apariţia în cursul unei pancreatite acute sau cronice. Complicaţiile pseudochistului includ infecţia, sângerarea şi ruptura în peritoneu. Abcesul pancreatic este o infecţie localizată a pancreasului care apare de obicei în stadiul tardiv al unui atac sever şi se poate solda cu deces, în caz că nu se efectuează debridarea chirurgică. Infecţia ţesutului necrozat, denumită necroză pancreatică infectată, poate apare în prima săptămână de evoluţie a pancreatitei. Diagnosticul precoce şi tratamentul adecvat al acestor complicaţii infecţioase sunt importante pentru ameliorarea supravieţuirii pacienţilor cu pancreatită severă.

PANCREATITA CRONICĂ

Definiţie

Pancreatita cronică reprezintă o distrucţie lentă, progresivă a acinilor pancreatici, cu cantităţi variate de inflamaţie, fibroză, dilatarea şi distorsiunea canalelor pancreatice. Pancreatita cronică recurentă se defineşte prin atacuri acute supraimpuse care survin la instalarea pancreatitei cronice. Rezultă grade variate de distrucţie pancreatică şi insuficienţă exocrină/endocrină.

TABELUL 38- 3 Semne folosite pentru evaluarea severităţii pancreatitei acute

În momentul internării sau diagnosticului
Vârsta > 55 ani
Nr. leucocite > 16 000/mm³
Glicemie > 200 mg/dl
LDH > 2 x normalul
ALT > 6 x normalul
În primele 48 h
Scăderea hematocritului > 10%
Calcemia < 8 mg/dl
Creşterea ureei sanguine > 5 mg/dl
Po_2 arterial < 60 mmHg
Deficitul de baze > 4 mEq/l
Sechestrarea lichidiană estimată> 600 ml

Modificat după Ranson JH, Rifkind KM, Turner JW: Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1976; 43:209-219. Cu permisiunea Surgery, Gynecology and Obstetrics.

TABELUL 38- 4 Complicațiile pancreatitei acute

LOCALE
Pancreatice
Flegmon
Colecție lichidiană pancreatică și pseudochist complicat cu sângerare, infecție, ruptură, durere sau scădere în greutate
Abces pancreatic
Nonpancreatice
Ascită pancreatică sau revărsat pleural
Obstrucția căilor biliare
Stricturi sau ocluzie colonică
Cardiovasculare
Hipotensiune și șoc
Modificări ECG
Revărsat pericardic și tamponadă
Pulmonare
Hipoxie
Atelectazie, pneumonie
Revărsat pleural
Sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS)
Insuficiență respiratorie
Metabolice
Hipocalcemie
Hiperglicemie
Hipertrigliceridemie
Acidoză metabolică
Renale
Oligurie
Azotemie
Necroză tubulară acută
Tromboză de arteră sau venă renală
Hematologice/coagulare
Tromboza vasculară
Coagulare intravenoasă diseminată (CID)
Sîngerări gastrointestinale
Altele
Necroză a țesutului gras
Encefalopatie
Orbire subită

Adaptat după Formark CE, Grendell JH: Complications of pancreatitis. Semin Gastrointest Dis 1991; 2:166; cu permisiune.

Etiologie și patogeneză

Multe dintre condițiile enumerate în tabelul 38-1 sunt asociate și cu pancreatita cronică. În general, afectarea tractului biliar nu se asociază cu pancreatita cronică. În Statele Unite, cauza cea mai frecventă a pancreatitei cronice la adulți este alcoolismul, iar la copii este fibroza chistică. În țările în curs de dezvoltare, principala cauză este malnutriția protein-calorică. Cu toate acestea, în unele cazuri, etiologia pancreatitei cronice este necunoscută, mecanismele fizopatologice care determină inflamația persistentă și distrugerea glandei sunt insuficient cunoscute.

Manifestări clinice

Cele mai importante semne și simptome ale pancreatitei cronice sunt enumerate în Tabelul 38-5. În general cel mai frecvent semn este durerea abdominală netratabilă, moderată spre severă, deși durerea poate fi ușoară sau chiar absentă la unii pacienți sau episodică în pancreatita recurentă. Durerea poate persista un număr de ani, înainte ca alte manifestări, cum ar fi calcificările pancreatice, diabetul, malabsorbția să apară. Rareori aceste ultime semne pot fi manifestarea inițială în absența durerii abdominale. Durerea poate fi localizată inițial în spate, sau poate iradia posterior, ca în pancreatita acută. Scăderea ponderală poate fi consecința anorexiei sau malabsorbției asociată (steatoree și azotoree). Dată fiind localizarea pancreasului și a structurilor sale adiacente, boala inflamatorie progresivă poate determina încastrarea canalului biliar comun în fibroză, determinând apariția icterului obstructiv.

Sângerările gastrointestinale pot fi rezultatul trombozei venei splenice cu formarea varicelor gastrice și hemoragiei consecutive, sau a pseudoanevrismului unei artere mari din zona peripancreatică, conducând la hemoragie masivă. În cazul unui pseudochist durerea abdominală este asociată unei mase tumorale abdominale. Malabsorbția și insuficiența endocrină cu diabet zaharat survin când se distruge > 90% din glandă.

Diagnostic

Diagnosticul pancreatitei cronice trebuie luat de obicei în considerație la un pacient cu durere abdominală cronică și cu un factor de risc asociat pentru pancreatita cronică, combinat cu calcificări pancreatice, insuficiență exocrină (malabsorbție) și diabet zaharat. Cu toate acestea, tabloul clinic este variat; unii pacienți se prezintă cu diabet, iar alții sunt descoperiți accidental cu calcificări pancreatice, în absența oricăror semne sau simptome specifice. La pacientul cu durere abdominală și scădere ponderală în diagnosticul diferențial intră cancere abdominale, în special carcinomul de pancreas, de stomac sau colon. Alte cauze de durere epigastrică persistentă includ boala ulceroasă, ischemia mezenterică și chiar acuze abdominale funcționale când durerea este ușoară.

În contrast cu pancreatita acută, pancreatitele cronice nu produc de obicei amilaza serică ridicată, decât dacă se asociază cu un puseu acut. Astfel, diagnosticul se stabilește adesea pe baza prezentării clinice combinate cu tehnici imagistice pentru pancreas. Studiile imagistice pot demonstra (1) calcificări pancreatice pe radiografia abdominală simplă, US ori CT; (2) dilatarea ductelor pancreatice prin US sau CT, dar cel mai bine arătate prin ERCP; și (3) anomalii ale canalelor pancreatice prin ERCP. Malabsorbția poate fi documentată prin analiza fecalelor pentru grăsimi, iar originea să pancreatică este dedusă prin testele descrise în cap. 32C. Testele de stimulare pancreatică demonstrează scăderea volumului sucului pancreatic, al conținutului în HCO_3, a amilazei și a activității tripsinei.

TABELUL 38- 5 Simptome și semne ale pancreatitei cronice

Durere abdominală
Scădere ponderală
Diabet zaharat
Steatoree
Icter
Pseudochist palpabil
Ascită pancreatică
Sângerare gastrointestinală

Tratament şi prognostic

Tratamentul pancreatitei cronice este adresat prevenirii leziunii pancreatice ulterioare ameliorării, durerii şi substituţiei funcţiei endocrine/exocrine. Lezarea ulterioară pancreatică poate fi prevenita dacă oricare dintre factorii din tabelul 38-1 poate fi eliminat, mai ales abuzul de alcool deşi schimbarea acestui obicei conduce la rezultate contradictorii. În ciuda abstinenţei la alcool, majoritatea cazurilor de pancreatite acută alcoolică se transformă în pancreatită cronică. Substituţia funcţiei exocrine pierdute este descrisă în cap. 32C la malabsorbţie. Tratamentul durerilor abdominale cronice este adesea frustrant şi reprezintă o provocare dificilă.

Principiile generale de abordare includ următoarele:

1. Analgezice – trebuie încercate iniţial analgezice fără risc de dependenţă, înainte de administrarea narcoticelor. Totuşi, durerile severe pot necesita narcotice, care pot da dependenţă.
2. "Punerea pancreasului în repaus" – doze mari de enzime pancreatice reduc durerile abdominale. Aceasta s-a stabilit la pacienţii cu pancreatită idiopatică, eficacitatea fiind prea puţin documentată la cei cu pancreatită etanolică. Evitarea alcoolului poate preveni exacerbările ulterioare de durere abdominală şi de pancreatică acută.
3. Tratamentul chirurgical – durerea intratabilă poate necesita drenajul chirurgical în cazul unei presupuse obstrucţii, ori în asocierea unui pseudochist, deşi rezultatele pe termen lung sunt variabile. Rezecţia parţială glandulară trebuie să se bazeze pe localizarea modificărilor ductelor documentate prin ERCP.

Deşi mecanismul este neclar, durerea din pancreatita cronică scade în timp la unii pacienţi. Când survine această situaţie, insuficienţa exocrină şi endocrină devin principala problemă de tratat.

Complicaţii

Complicaţiile asociate cu pancreatita cronică sunt enumerate în Tabelul 38-6. În contrast cu cele care survin în pancreatita acută, acestea sunt legate în principal de distrucţia glandei şi de bolile peripancreatice asociate şi mai puţin de complicaţii sistemice.

CARCINOMUL DE PANCREAS

Definiţie

Cancerul de pancreas este aproape fără excepţie fatal. Mai mult de 90% din aceste tumori sunt adenocarcinoame care provin din celulele ductale. Tumorile mai rar întâlnite includ tumorile celulelor insulare, tumorile epidemoide şi adenocarcinoamele provenind din celulele acinare. Carcinomul de pancreas este în prezent pe locul al patrulea printre tumorile maligne (după tumorile de plămân, colon şi sân), reprezentând 5% din cauzele de deces prin cancer în Statele Unite.

Etiologie şi patogeneză

Cauza carcinomului de pancreas este necunoscută. Studiile epidemiologice au sugerat următorii factori de risc: vârsta înaintată, fumatul, diabetul zaharat, unele forme de pancreatită cronică şi anumite obiceiuri alimentare, cum ar fi consumul crescut de proteine şi de grăsimi animale.

Manifestări clinice

Manifestările clinice tind să fie nespecifice şi adesea insidioase în caracter, cea ce sugerează că proliferarea malignă a atins un stadiu avansat în momentul diagnosticului. Cele mai frecvente simtome la prezentare includ durere epigastrică şi scădere ponderală. De obicei, durerea este mai puţin severă decât în pancreatita acută, este constantă şi poate iradia posterior. Deoarece cea mai frecventă localizare pentru carcinomul pancreatic este în capul glandei, icterul obstructiv este un semn obişnuit la internare, adesea asociat cu vezică biliară mare, palpabilă (semn Courvoisier). Pot apare anorexie, greaţă şi vomă, în special când tumora face compresiune pe stomac sau duoden. Tulburările emoţionale, cel mai adesea depresia, au fost recunoscute în momentul diagnosticului. Alte simptome şi semne mai puţin frecvente la prezentare includ: tromboflebite migratorii (semn Trousseau) pancreatita acută, diabet zaharat, sindroame endocrine paraneoplazice (sindromul Cushing, hipercalcemia), hemoragii gastrointestinale rezultate din tromboza venei splenice sau afectare gastrică, tumoră abdominală palpabilă. Rareori, cu adenocarcinomul, necroza grăsoasă poate provoca noduli subcutanaţi dureroşi sau dureri osoase prin afectare intramedulară.

Diagnostic

Carcinomul pancreatic trebuie luat totdeauna în consideraţie la pacienţii mai în vârstă, care se prezintă cu durere abdominală, scădere ponderală, depresie asociată cu scădere în greutate, debut brusc de diabet zaharat sau pancreatită acută, fără alţi factori de risc cunoscuţi sau cu icter obstructiv. Dacă tumora este localizată în capul glandei, datele de laborator pot documenta un icter obstructiv. În unele cazuri, CA 19-9 pare promiţător pentru diagnostic, ca marker tumoral.

Adesea, diagnosticul este sugerat clinic, dar fie investigaţii imagistice invazive, fie neinvazive sunt necesare pentru a stabili diagnosticul. Când la examinarea CT se identifică o masă tumorală poate fi efectuată biopsia de aspiraţie cu ac fin.

TABELUL 38- 6 Complicaţiile pancreatitei cronice

Pseudochist
Ascită pancreatică
Obstrucţia canalului coledoc
Diabet zaharat
Tromboza venei splenice
Insuficienţa exocrină
Ulcer peptic

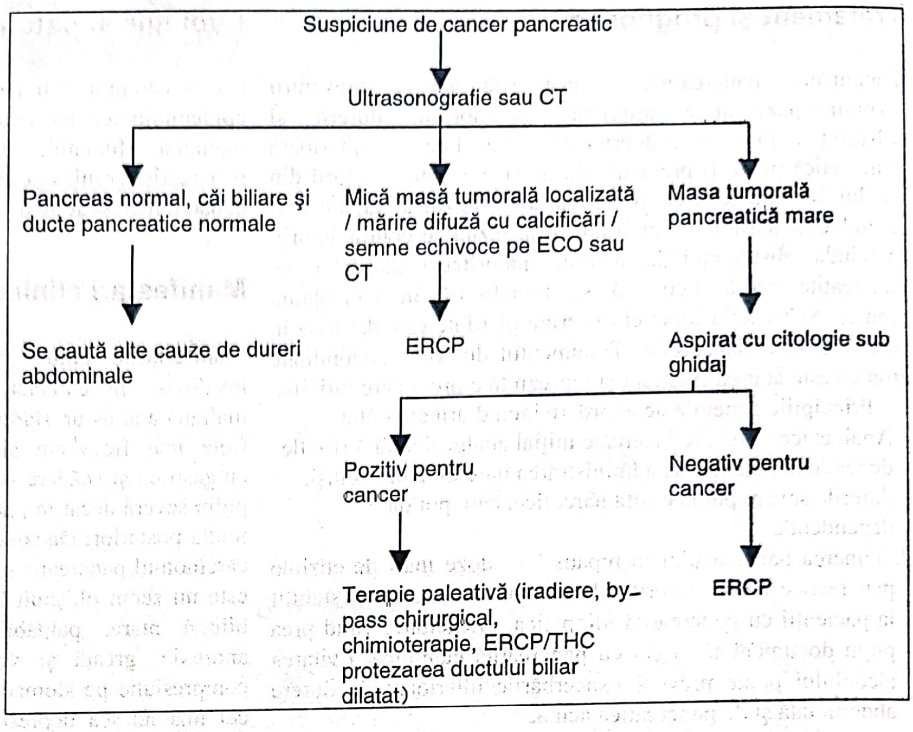


Figura 38-4

Diagnosticul cancerului pancreatic. CT=tomografie computerizată; ERCP=colangiopancreatografie endoscopică retrogradă; TCH=tetrahidrocanabinol; US=ultra sunete
(după Cello JP: Carcinoma of the pancreas. *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr [eds.]: Cecil Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 783.)

În fig.38-4 se prezintă un algoritm pentru folosirea acestor metode de diagnostic. Sensibilitatea US pentru diagnosticul cancerului pancreatic este mai scăzută decât cea a CT (>80%). ERCP are o sensibilitate de > 90%, deoarece detectează cu siguranță carcinoamele provenind din celulele ductale de la nivelul ductelor. Arteriografia este rareori necesară. US endoscopia devine cea mai sensibilă tehnică în vederea determinării rezecabilității curative.

Tratament şi prognostic

Terapia carcinomului pancreatic este frustrantă şi dezamăgitoare. În momentul diagnosticului, tumora este adesea metastatică şi astfel, rezecția chirurgicală curativă este neobişnuită. Se folosesc intervenții chirurgicale paleative adesea mai ales la pacienții cu obstrucție pilorică, intestinală sau biliară. Decompresiunea sistemului biliar poate ameliora icterul, pruritul sever sau colangita. ERCP cu plasarea endoprotezei (stent) oferă prin canalul biliar invadat de tumoră, o alternativă viabilă. Chirurgia şi endoscopia paleativă sunt echivalente în ceeace priveşte mortalitatea. Radioterapia sau chimioterapia pot fi paleative, la unii pacienți,dar sunt adesea ineficiente. La puținii pacienți care au potențial chirurgical curativ, rata de supraviețuire este >50% la 5 ani; totuşi, în general supraviețuirea la 5 ani este sub 5%.

Complicații

Complicațiile carcinomului au fost discutate ca parte a manifestărior clinice. Sediul cel mai frecvent al bolii metastatice este ficatul.

BIBLIOGRAFIE

Cello JP: Carcinoma of the pancreas. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1682-1694.

DiMagno EP: Carcinoma of the pancreas. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 736.

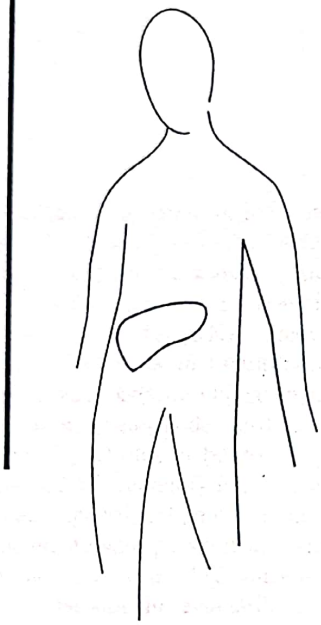
Grendell JH, Cello JP: Chronic pancreatitis. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1654-1681.

Soergel KH: Acute pancreatitis. *In* Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1628-1653.

Soergel KH: Pancreatitis. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine, 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 729.

Bolile ficatului şi sistemului biliar

Secţiunea VI



39

Testele de laborator în bolile ficatului

Ficatul, cel mai mare organ intern al corpului, joacă un rol important în multe procese fiziologice esențiale, încluzând homeostazia glucozei, sinteza proteinelor plasmatice, sinteza lipidelor şi lipoproteinelor, sinteza şi secreția acizilor biliari, şi depozitarea vitaminelor (B_{12}, A, D, E şi K) , precum şi biotransformările, detoxificarea şi excreția unei multitudini de compuşi endogeni şi exogeni. Manifestările clinice în bolile ficatului sunt de asemenea variate şi pot fi destul de subtile. Indicii ale existenței, severității şi etiologiei bolilor ficatului pot fi obținute printr-o anamneză şi examen fizic foarte atent, precum şi prin teste de laborator specifice. Semnele clinice ale prezenței bolii de ficat sunt menționate pe scurt aici şi sunt discutate pe larg în alte capitole. Acest capitol se concentrează asupra utilizării testelor de laborator în evaluările bolilor ficatului.

ABORDAREA CLINICĂ ÎN BOLILE FICATULUI

Tabelul 39-1 prezintă semnele clinice utile în cazul bolilor ficatului. Alte informații anamnestice care trebuie obținute includ: istoricul icterului sau al unei alte boli a ficatului la membrii familiei, călătorii recente, contactul cu persoane sau animale cu boli hepatice sau parazitare, transfuzii de sânge, promiscuitatea sexuală, folosirea preparatelor intravenoase şi de asemenea expunerea la toxice, abuzul de alcool, medicamente.

TESTE DE LABORATOR PRIVIND FUNCȚIILE ŞI BOLILE FICATULUI

Spre deosebire de testele utilizate pentru aprecierea altor sisteme (de exemplu gazele din sângele arterial, clearence-ul la creatinină) , multe din aşa numitele teste funcționale hepatice nu măsoară în mod direct funcția hepatică şi nu pot să reflecte exact etiologia sau severitatea bolii. Totuşi înțelegerea utilizării corecte a diferitelor tipuri de teste funcționale hepatice este foarte importantă în caracterizarea bolilor de bază ale ficatului. Testele curent disponibile pot fi clasificate în 2 categorii: (1) teste ale funcției sau capacității hepatice (2) teste screening ce sugerează prezența şi / sau tipul bolii ficatului Testele specifice de diagnostic, cum ar fi testele serologice pentru o boală virală, autoimună sau moştenită, sunt cuprinse în alte capitole.

TESTELE FUNCȚIONALE HEPATICE

Marea varietate a funcțiilor îndeplinite de ficat face dificilă obținerea unui test simplu, ieftin, uşor de reprodus şi neinvaziv şi care să reflecte exact toate funcțiile ficatului. In schimb, testele disponibile în mod curent ale funcției ficatului reprezintă măsurători indirecte, statice ale nivelului seric al compuşilor care sunt sintetizați, metabolizați şi/sau excretați de ficat. Ficatul are o mare capacitate funcțională de rezervă şi de aceea rezultatele testelor "funcționale" hepatice pot rămâne relativ normale până când disfuncția ficatului devine severă .

Tabelul 39-2 subliniază cele mai larg disponibile şi utile teste funcționale. Nivelul seric al albuminei şi timpul de protrombină (PT), ambele reflectă capacitatea de sinteză proteică a ficatului. Timpul de protrombină (PT), care răspunde imediat (rapid) la alterarea funcției ficatului datorită scurtării timpului de înjumătățire a factorilor II şi VII (ore), este utilizat zilnic ca marker al funcției ficatului. Totuşi, în evaluarea funcției hepatice, este necesară determinarea coexistenței deficienței de vitamină K ce trebuie corectată înaintea măsurării PT. În schimb timpul de înjumătățire al albuminei serice este de la 14 la 20 de zile, iar nivelul seric al acesteia scade doar în disfuncții hepatice prelungite. Malnutriția şi pierderile renale sau gastrointestinale merită o atenție deosebită în evaluarea unei hipoalbuminemii semnificative, mai ales dacă PT este relativ bine păstrat.

Au fost elaborate numeroase teste funcționale suplimentare bazate pe evaluarea capacităților metabolice ale ficatului. Din gama acestor teste adiționale, cel mai frecvent folosit este ^{14}C aminopyrin-test respirator care măsoară rata cu care ficatul metabolizează aminopirina ^{14}C în $^{14}CO_2$ care este colectat şi măsurat din aerul expirat. Au fost create şi alte teste similare incluzând clearance-ul galactozei şi cofeinei. Aceste teste sunt folosite în centre academice.

TESTELE SCREENING ALE BOLILOR HEPATOBILIARE

Testele screening ale bolilor hepatobiliare (vezi tabelul 39 – 2) pot fi divizate în 2 categorii: (1) teste ale obstrucției biliare şi / sau de colestază (2) teste ale leziunilor hepatocelulare

TABELUL 39- 1 Manifestările clinice ale bolilor ficatului

Semne/ Simptome	Patogenie	Boli ale ficatului
Constituționale		
Fatigabilitate, Anorexie, pierderi în greutate, stare de rău	Disfuncție hepatică	Hepatită cronică sau acută Ciroză
Febră	Inflamație sau infecție hepatică	Abcese hepatice Hepatită alcoolică Hepatită virală
Foetor hepatic	Compuşi sulfurați produşi de bacterii intestinale, neeliminați de ficat.	Insuficiență hepatică acută sau cronică
Cutanate		
Steluțe vasculare, eritemul palmar	Metabolism alterat al estrogenilor şi androgenilor cu alterarea funcției vasculare	Ciroză
Icterul	Excreție alterată a bilirubinei	Obstrucție biliară Boală gravă hepatică
Pruritul	Nesigură	Obstrucție biliară
Xantoame şi xantelasme	Creşterea colesterolului seric	Obstrucție biliară/ colestază
Endocrine		
Ginecomastie, atrofie testiculară, libidou diminuat, hipoglicemie	Metabolism alterat estrogenic şi androgenic	Ciroze
	Rezerve mici de glicogen şi gluconeogeneză diminuată	Insuficieță hepatică acută Abuzul de alcool Cure de post
Gastrointestinale		
Dureri în hipocondrul drept	Inflamație hepatică, infecție	Hepatite acute Carcinom hepatocelular Congestie hepatică (insuficiență cardiacă) Colecistită acută Abces hepatic
Mărirea abdomenului	Ascită	Ciroză hepatică Hipertensiune portală
Sângerare gastro intestinală	Varice esofagiene	Hipertensiune portală
Hematologie		
Scăderea numărului hematiilor, leucocitelor şi/ sau a trombocitelor	Hipersplenism	Ciroză hepatică, hipertensiune portală
Echimoze	Sinteză diminuată a factorilor coagulării	Insuficiență hepatică
Neurologice		
Insomnii, tulburări de comportament, somnolență, confuzie, ataxie, asterixis, obnubilare	Encefalopatie hepatică	Insuficiență hepatică, shunt porto sistemic

bazat pe mecanismele implicate în testul anormal.

Totuşi nici unul din teste nu este specific pentru vreuna din categoriile sus menționate, contextul general şi amplitudinea relativă a anomaliilor din aceste 2 categorii de teste fiind cele care, adesea, oferă indiciile diagnosticului diverselor tipuri de boală hepatică. Nivelul seric al bilirubinei reflectă balanța dintre producerea bilirubinei, conjugarea şi excreția acesteia în bilă de către ficat.

TABELUL 39- 2 Teste clinice ale funcției hepatice

	Funcția examinată	Semnificația rezultatelor anormale
Teste ale funțiilor hepatice (valori normale)		
Albuminemia 3,5 – 5,5 mg/dl	Capacitatea de sinteză proteică a ficatului (de la zile la săptămâni)	Scăderea capacității de sinteză , malnutriție proteică , pierderi mari de proteine (sindrom nefrotic, enteropatia cu pierdere de proteine) Creşterea volumului lichidului extracelular
Timpul de protrombină (10,5 – 13 sec.)	Capacitatea de sinteză proteică (de la ore la zile)	Scăderea capacității de sinteză pentru factorii II şi VII (în mod special) Deficiență de vitamina K Coagulopatie de consum
^{14}C -aminopirin test respirator (5 - 19,5% din doza excretată la 2 h)	Capacitatea de metabolizare a medicamentelor	Capacitatea scăzută de metabolizare (boală hepatică difuză) Shunt porto- sistemic sever.
Teste ale bolii hepatobiliare		
Teste ale obstrucției biliare şi ale fluxului biliar deteriorat: Bilirubinemia 0,2 - 1,0 mg/dl 3,4-17,1 πmol/L	Extracția bilirubinei din circulație şi excreția ei în bilă pentru conjugarea în sânge şi excreția în bilă	Hemoliză Boală difuză a ficatului Colestază Obstrucția căilor biliare extrahepatice Tulburări congenitale ale metabolismului bilirubinei
Fosfataza alcalină serică (de asemenea 5' nucleotidază şi gamaglutamil transpeptidază) (56-176 U/L)	Creşterea sintezei şi eliminării enzimelor	Obstrucția căilor biliare Colestază Boală infiltrativă a ficatului (neoplasme granuloame) Distrugere, remodelare osoasă Sarcină
Teste ale afectării hepatocelulare		
Aspartat-aminotransferaza (AST, SGOT – 10 –30 U/L)	Eliminarea enzimelor intracelulare	Necroză hepatocelulară Necroză cardiacă sau a muşchilor scheletului
Alanin-aminotransferaza (ALT, SGPT – 5 – 30 U/L)	Eliminarea enzimelor intracelulare	La fel ca pentru AST totuşi mai specifice pentru leziunea celulelor hepatice

TABELUL 39- 3 Tablouri caracteriastice ale testelor funcţionale hepatice

Diverse afecţiuni	Bilirubină	Fosfataza Alcalină	AST	ALT	Timp Protrombină	Albumină
Sindromul Gilbert(metabolism anormal al bilirubinei)	↑	N	N	N	N	N
Obstrucţia căilor biliare (neoplasm pancreatic)	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑ - ↑↑	N
Afecţiuni hepato celulare acute (hepatite toxice virale)	↑ - ↑↑↑	↑ - ↑↑	↑↑↑	↑↑↑	N - ↑↑↑	N - ↓↓
Ciroza hepatică	N - ↑	N - ↑	N - ↑	N - ↑	N - ↑↑	N - ↓↓

ALT - alanin – aminotransferază; AST - aspartat – aminotransferază; N – normal; ↑- crescut; ↓ - scăzut (săgeata indică întinderea schimbării) ↑ - ↑↑↑ de la uşor la foarte mare:

de către ficat. Diagnosticul diferenţial al hiperbilirubinemiei (vezi cap. 40) necesită analiza atentă a unei liste extinse de boli în care sunt alterate producerea bilirubinei (boli hematologice), metabolismul hepatic (anomalii congenitale ale bilirubinei, boli hepatice) sau excreţia (obstrucţia biliară). De aceea determinarea unei bilirubine serice crescute nu este specifică pentru nici o etiologie a bolii hepatice. Totuşi o asemenea anomalie, mai ales în asociere cu creşteri ale altor teste de obstrucţie biliară, ar trebui să sugereze un mod de evaluare pentru anomaliile biliare potenţial tratabile. Este important de ştiut că nivelele bilirubinei serice s-ar putea să nu revină prompt la normal după îndepărtarea obstacolului biliar, sau după ameliorarea bolii hepatice deoarece o parte din bilirubină se leagă covalent de albumină şi este îndepărtată din circulaţie doar când albumina este catabolizată (perioada de înjumătăţire între 14 până la 20 de zile). Activitatea fosfatazei alcaline reflectă un grup de izoenzime derivate din ficat, oase, intestin şi placentă. Nivelele serice sunt crescute în condiţii variate incluzând colestaza, obstrucţia parţială sau completă a canalului biliar comun, regenerare osoasă, sarcină şi, de asemenea, în bolile neoplazice, infiltrative sau granulomatoase hepatice. Un nivel izolat crescut al fosfatazei alcaline poate fi singurul indiciu al unei obstrucţii parţiale a canalului biliar comun, a obstrucţiei canalelor într-un singur lob sau segment al ficatului, sau într-o boală neoplazică ori granulomatoasă hepatică.

În cazul colestazei, nivelul seric al fosfatazei alcaline creşte datorită retenţiei acizilor biliari în ficat, care solubilizează fosfataza alcalină în afara membranei plasmatice a hepatocitelor, precum şi datorită stimulării sintezei sale. 5'-nucleotidaza şi gama glutamil transpeptidaza, alte enzime ale membranei hepatocitelor, sunt eliberate în mod similar în circulaţie în timpul obstrucţiei canalului biliar sau colestazei şi confirmă că un nivel crescut al fosfatazei alcaline este datorat bolilor hepatobiliare. Mulţi pacienţi cu nivele crescute ale fosfatazei alkaline şi care sunt suspectaţi de a avea o boală hepatobiliară pot necesita colangiopancreatografie endoscopică retrogradă pentru a vizualiza anormalităţile din sistemul biliar .

Aspartat (AST, SGOT) şi alanin (ALT, SGPT) aminotransferazele sunt enzime intracelulare prezente în cantităţi mari în hepatocite. Ca urmare a lezării sau distrugerii complete a celulelor hepatice ele sunt eliberate în circulaţie. În general, nivelele transaminazelor serice sunt teste sensibile (deşi nu specifice) ale deteriorării ficatului iar nivelul activităţii transaminazelor reflectă severitatea necrozei hepatice, dar există şi excepţii . De exemplu, ambele enzime necesită piridoxal 5'-fosfatul ca şi cofactor, iar valorile relativ scăzute ale transaminazelor observate la bolnavii cu hepatită alcoolică severă (adesea < 300 u/l) pot arăta o deficienţă a acestui cofactor. Deşi nivelurile transaminazelor sunt crescute într-o gamă largă de boli hepatice, niveluri ridicate (> 15 ori decât limita superioară a normalului) indică rareori o obstrucţie acută a canalului biliar sau ischemia acută hepatică şi în general indică o necroză acută hepatocelulară de cauză virală sau toxică. Bolnavii care se prezintă cu creşteri izolate asimptomatice ale TGO şi TGP, pot avea un ficat gras (datorat obezităţii sau consumului de alcool) şi boli hepatocelulare cum ar fi hepatita cronică virală sau hemocromatoza şi trebuie cercetaţi pentru boli curabile. Unii bolnavi pot necesita biopsia ficatului .

Testele funcţionale hepatice luate adesea nu indică natura bolii hepatice. Totuşi pattern-ul global al anomaliilor testelor hepatice şi relativă magnitudine a anomaliilor în testele individuale, pot oferi un indiciu semnificativ asupra naturii bolii hepatice. Tabelul 39-3 subliniază tablouri obişnuite ale anomaliilor testelor hepatice.

BIOPSIA HEPATICĂ

Biopsia şi examenul histologic al ţesutului hepatic sunt adesea folositoare în diagnosticul diferenţial şi tratamentul bolilor hepatice parenchimatoase localizate sau difuze (exemplu-ciroza hepatică, hapatita, hemocromatoza, tumorile) sau hepatomegaliei. Biopsia ficatului este în general lipsită de risc (complicaţii serioase pot apărea sub 0,5 %); totuşi este contraindicată la bolnavii necooperanţi şi la cei cu anomalii serioase de coagulării sau cu trombocitopenii.

BIBLIOGRAFIE

Stolz A, Kaplowitz N: Biochemicaal tests for liver disease. In Zakim D, Bozer T (eds.): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 637-667.

Weisiger RA: Laborators tests in liver disease. In Bennett JC, Plum F *eds.(: Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 759-762.

40 Icterul

DEFINIȚIE

Termenul de icter , sau "icterus" , descrie pigmentarea galbenă a pielii, sclerelor şi a mucoasei produsă prin creşterea în ser a bilirubinei (hiperbilirubinemie). Icterul este un semn comun în cazul bolilor ficatului sau a afecțiunilor biliare şi serveşte ca punct de reper în evaluarea multora din aceste boli. Nivelul bilirubinei în ser, variază în mod normal de la 0,5 până la 1,0 mg/dl. Icterul, devine de obicei vizibil din punct de vedere clinic când nivelul bilirubinei >2,5 mg/dl şi este remarcat cel mai repede la nivelul sclerelor.

METABOLISMUL BILIRUBINEI

Aproximativ 4 mg/kg de bilirubină este produsă zilnic; în majoritate (80-85%) derivă din catabolismul grupării hem a hemoglobinei din hematiile îmbătrânite. Inelul hemului este descompus în sistemul reticuloendotelial ca să formeze biliverdină care la rândul ei este oxidată în bilirubină , un tetrapirol insolubil în apă . O mică proporție din bilirubină (15-20%) derivă din distrugerea celulelor mature eritroide din măduva osoasă (eritropoieză ineficientă) şi din grupele hem ale hemoproteinelor hepatice predominante ca de exemplu citocrom P-450 şi citrocrom c (Fig. 40-1).

Bilirubina neconjugată este apolară şi insolubilă în apă şi este în mod virtual incapabilă de a fi excretată în bilă sau urină. Totuşi, se dizolvă imediat în medii bogate în grăsimi şi traversează bariera hematoencefalică şi placenta. Sunt cunoscute 3 faze ale metabolismului bilirubinei hepatice: 1 preluarea, 2 conjugarea, 3 excreția în bilă, ultima fază fiind în general restrânsă . Prima fază este reversibilă şi urmăreşte disocierea bilirubinei de albumină.

Bilirubina neconjugată este transformată în formă hidrosolubilă şi capabilă de a fi excretată în bilă prin conjugarea sa cu glucoză şi acid glucuronic. Mono şi diglucuronidele bilirubinei, sunt formate în reticulul endoplasmatic hepatic catalizate enzimatic de uridindifosfat (UDP)-glucuronil transferază. Dacă execreția biliară a bilirubinei conjugate este slabă, pigmentul regurgitează din hepatocite în plasmă .Bilirubina conjugată este solubilă în apă şi mai puțin legată de albumină spre deosebire de pigmentul neconjugat , deci este foarte repede filtrată de glumerul şi apare în urină când nivelul plasmatic este crescut (vezi Figura 40-1). Cu o hiperbilirubinemie conjugată permanentă (exemplu icterul obstructiv) o proporție din bilirubina conjugată devine covalent legată de albumină şi deci neutilizabilă în excreția renală sau biliară.

Bilirubina conjugată excretată în bilă nu este reabsorbită în intestin şi este transformată sub acțiunea bacteriilor intestinale în tetrapiroli incolori denumiți urobilinogeni. Mai mult de 20% din urobilinogen este reabsorbit şi trece prin circulația enterohepatică, o parte fiind excretată prin urină. Astfel şi excreția hepatocelulară scăzută şi supraproducția marcată de bilirubină pot conduce la apariția crescută de urobilinogen în urină.

TESTE DE LABORATOR PENTRU BILIRUBINĂ

Reacția Van der Bergh este cel mai comun test folosit pentru bilirubină în lichidele biologice.Când este în mediu apos, testul arată o reacție colorată doar pentru derivații solubili ai bilirubinei (numită fracțiunea *directă* Van der Bergh). Adaosul de metanol permite apariția unei reacții colorate cu bilirubină -insolubilă (numită fracțiunea indirectă Van der Bergh). Fracțiunile directă şi indirectă Van der Bergh oferă estimări clinice ale bilirubinei conjugate şi neconjugate . Totuşi corelația între nivelele reale de bilirubină conjugată şi cele estimate de către fracțiunea direct reactivă este slabă. Plasma normală conține >95 % bilirubină neconjugată.

CLASIFICAREA CLINICĂ A ICTERULUI

Un prim pas în studierea bolnavului de icter este acela de a determina dacă există hiperbilirubinemie conjugată sau neconjugată. Această problemă este rezolvabilă prin determinările în ser.

Clasificarea icterului în funcție de această distincție este prezentată în Tabelul 40-1. Mecanismul care contribuie la o hiperbilirubinemie neconjugată include: (1) hiperproducția (2) captare hepatică redusă şi (3) conjugare scăzută. Hiperbilirubinemia conjugată implică ori: (1) un defect în excreția hepatocelulară a bilirubinei ori (2) o obstrucție mecanică în căile biliare extra hepatice. Ocazional, icterul poate rezulta dintr-o unică anomalie apărută în calea

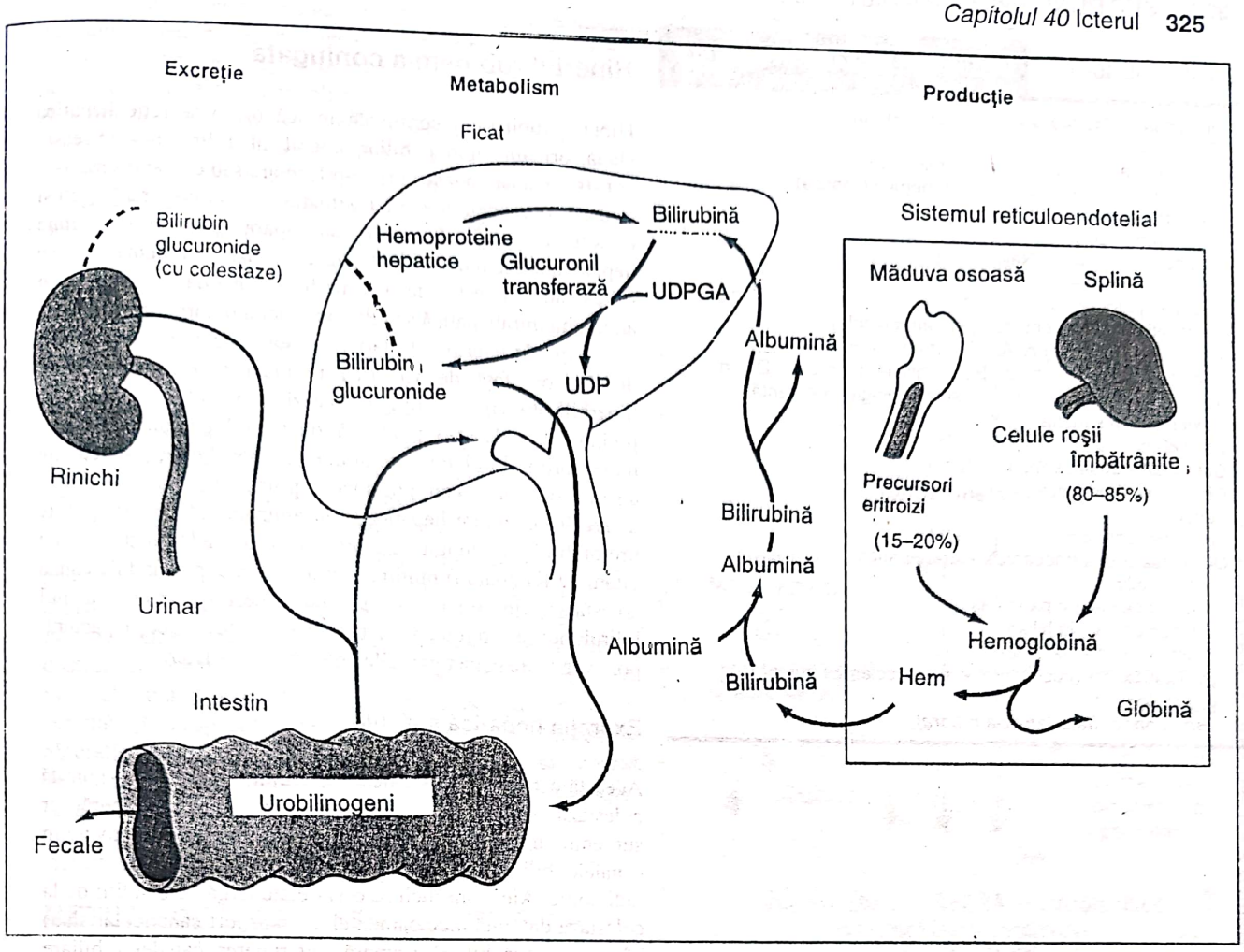


Figura 40-1

Producerea, metabolismul şi excreţia bilirubinei. UDP = uridindifosfat, UDPGA = acid uridindifosfat glucuronic.

parcursă de bilirubină, de la producerea sa şi până la excreţia sa în bilă (hemoliză, tulburări moştenite ale metabolismului bilirubinei), deşi cauzele declanşatoare de icter sunt mai curând multiple decât izolate (la un sigur pacient). De exemplu icterul apărut la pacienţi cu boală hepatocelulară (hepatită, ciroză) are drept cauză o combinaţie între reducerea duratei de viaţă a eritrocitelor şi deteriorarea celor 3 etape de metabolism şi transport ale bilirubinei.

Hiperbilirubinemia neconjugată

Cauzele hiperbilirubinemiei neconjugate sunt relativ uşor de determinat. Aceste boli sunt rar asociate cu o disfuncţie hepatică semnificativă . Mai multe cauze comune ale hiperbilirubinemiei neconjugate sunt discutate aici.

Hiperproducţia

Hemoliza, dintr-o varietate de cauze, poate duce la o supra-producţie de bilirubină, suficientă pentru a depăşi capacitatea ficatului de a o elibera, cu apariţia secundară a icterului. Acest icter hemolitic este slab; nivelul bilirubinei în ser, rareori depăşeşte 5 mg/dl. în absenţa unei boli hepatice coexistente. Eritropoeza ineficace, care poate fi substanţial scăzută în anemia megaloblastică, poate duce deasemenea la icter.

Captare hepatică scăzută

Captarea hepatică scăzută poate fi foarte rar întâlnită ca şi cauză izolată de icter clinic , dar poate juca un rol în icterul uşor, apărut în urma administrării unor anumite medicamente cum ar fi rifampicina (competiţie pentru captarea bilirubinei) şi în sindromul Gilbert (vezi mai departe).

Conjugare deficitară

O scădere determinată genetic sau o absenţă de UDP - glucuronil transferază este întâlnită în sindromul Crigler - Najjar, pe când defectele uşoare, dobândite, ale enzimei, pot fi produse de medicamente (cloramfenicol).

TABELUL 40- 1 **Clasificarea icterului**

Hiperbilirubinemia predominat neconjugată
Superproducția
Hemoliză (sferocitoza, boli autoimune)
Eritropoeza inficientă (anemie megalo blastică)
Captare hepatică scăzută
Sindromul Gilbert
Sindromul Crigler - Najjar tip I și II
Icterul neonatal
Boli hepatocelulare
Inhibiție medicamentoasă (cloramfenicol)
Hiperbilirubinemia predominant conjugată
Excreție hepatică scăzută : Boli familiale -Sindromul Dubin – Johnson, Sindromul rotor, colestază benignă recurentă,
Colestaza din sarcină
Boli hepatocelulare
Colestaza indusă de medicamente
Ciroza biliară primitivă
Sepsis-ul
Stări postoperatorii
Obstrucția biliară (mecanică) extrahepatică :
Litiaza biliară
Tumori de cap de pancreas
Tumori de canale biliare
Tumori de ampula Vater
Stricturi biliare (postcolecistecomie, scleroză primară colangitică)
Boli congenitale (atrezia biliară)

Icterul neonatal

Toate fazele metabolismului bilirubinei hepatice sunt incomplet dezvoltate în perioada neonatală , în timp ce producția este crescută deasemenea. Cu toate acestea, defectul major este la nivelul conjugării, ducând la constatarea frecventă a unei hiperbilirubinemii neconjugate moderate între zilele 2-5 de viață. Când apare o producție semnificativ crescută a bilirubinei în perioada neonatală (boli hemolitice secundare incompatibilității grupelor de sânge) poate apărea o hiperbilirubinemie neconjugată severă, care comportă totodată riscul unei afecțiuni neurologice (icter nuclear).

Sindromul Gilbert

Această boală comună afectează mai mult de 7 % din populație, cu preponderență bărbați. Se manifestă la tineri sau în jurul vârstei de 20 de ani ca o hiperbilirubinemie neconjugată, agravată de post, cunoscută clinic sau ca o constatare de laborator incidentală. Mecanismul pare să implice o producție scăzută , o captare diminuată și o conjugare defectuoasă a bilirubinei în proporții variate individuale. Se pot asocia simptome gastrointestinale și oboseală, dar cu evoluție benignă. Diagnosticul este sugerat de hiperbilirubinemia neconjugată cu enzime hepatice normale și absența hemolizei.

Hiperbilirubinemia conjugată

Hiperbilirubinemia conjugată indică ori o secreție hepatică slabă ori un drenaj biliar alterat al bilirubinei. Această constatare apare adesea printr-o formare sau excreție scăzută a tuturor componentelor bilei, situație numită colestază. Totuși o situație similară poate să apară printr-o leziune hepatocelulară independentă de colestază. Problema care se ridică adesea este dacă hiperbilirubinemia rezultă din anomalia intrahepatică sau din obstrucția biliară extrahepatică.

Tipic în icterul colestatic, fosfataza alcalină este crescută de 3-4 ori față de valoarea normală și este însoțită de hiperbilirubinemie conjugată (vezi cap. 39). Când este prelungită, colestaza poate să ducă la hipercolesterolemie, malabsorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile și o retenție a sărurilor biliare, care pot duce la prurit. Dovada biochimică a afectării celulelor hepatice (transaminaze ridicate, timpul de protombină prelungit necorectat prin administrarea de vitamina K) poate fi minimă sau marcată, depinzând de cauza colestazei. În unele forme ale colestazei metabolismul bilirubinei și excreția sunt bine menținute și acești pacienți pot avea toate caracteristicile colestazei fără icter.

Excreția hepatică scăzută

Această categorie patogenică a icterului, de asemenea numită colestază intrahepatică, este comună tuturor tulburărilor survenite în transportul bilirubinei conjugate din hepatocite în canalele biliare intrahepatice vizibile din punct de vedere radiologic. Aici sunt incluse o varietate largă de condiții de la colestaza datorată medicamentelor (transport canalicular slab) până la ciroza biliară primară (distrugerea canalelor biliare mici) Cele ce urmează sunt cauze importante ale colestazei intrahepatice.

COLESTAZA DATORATĂ MEDICAMENTELOR. Icterul tipic colestatic poate fi produs de o varietate de medicamente incluzând fenotiazinele, contraceptivele orale , metiltestosteronul. Colestaza datorată medicamentelor poate fi însoțită de eozinofilie.

SEPSISUL. Sepsisul sistemic, în principal datorat germenilor gram negativi poate produce o hiperbilirubinemie predominant conjugată, de obicei însoțită de creșterea ușoară a fosfatazei alcaline serice.

ICTERUL POSTOPERATOR. Acest sindrom în creștere este recunoscut ca având o incidență de 15% la bolnavii care au suferit o operație pe inimă și de 1% după intervenții chirurgicale abdominale. Apărând între ziua 1 și a 10 –a postoperator și fiind multifactorial ca origine, bilirubina crescută este predominantă într-o varietate conjugată, cu fosfatază alcalină crescută și nivele ale transaminazelor ușor crescute peste normal.

BOALA HEPATOCELULARĂ. Bolile hepatocelulare (de exemplu hepatita, ciroza) de cauze variate (vezi cap. 41 și 43) pot duce la un icter colestatic tipic. Dovada deficienței hepatocelulare și a disfuncției este de obicei predominantă și

include transaminaze crescute, timp de protrombină prelungit, hipoalbuminemie şi caracteristici clinice ale disfuncţiei hepatice. (vezi cap. 42). In boala hepatocelulară sunt alterate toate cele 3 faze ale metabolismului bilirubinei. Excreţia este de obicei cel mai profund alterată, predominând o hiperbilirubinimie conjugată. Icterul poate fi accentuat în hepatita acută (vezi cap. 41) fără implicaţii prognostice nedorite. Din contră, în boala comună a ficatului, icterul persistent implică de obicei o decompensare a funcţiei hepatice şi o prognoză nefavorabilă.

Obstrucţia biliară extrahepatică

Obstrucţia, parţială sau completă, a canalelor biliare extrahepatice poate rezulta dintr-o varietate de cauze, incluzând inclavarea calculilor biliari, carcinomul capului de pancreas, tumorile canalelor biliare, stricturi ale canalelor biliare, pancreatita cronică cu compresia canalelor biliare. În obstrucţia completă, hiperbilirubinemia conjugată este predominantă iar valorile sunt de obicei de 30-40 mg/dl în absenţa insuficienţei renale, deficienţei hepatocelulare, sau infecţiei căilor biliare, toate putând să se dezvolte în evoluţia obstrucţiei mecanice şi determinând o creştere a bilirubinei. Scaunele pot deveni decolorate (argiloase ca aspect) ca rezultat al incapacităţii bilei de a ajunge în intestin. In obturaţia parţială icterul poate fi uşor sau chiar absent, devenind manifest prin infecţia canalelor biliare (colangită) secundară obturaţiei.

METODE DE DIAGNOSTIC AL ICTERULUI

Diagnosticul diferenţial al cauzelor hepatice ale icterului este necesar acelor bolnavi cu hiperbilirubinemie predominant conjugată. Un istoric de urini închise la culoare implică invariabil o hiperbilirubinemie conjugată şi necesită o evaluare corectă. Un istoric atent, un examen fizic atent şi o folosire judicioasă a testelor de laborator sunt importante în obţinerea indiciilor asupra naturii icterului şi mai ales în determinarea dacă este implicată o leziune hepatocelulară sau excreţia hepatică scăzută sau obstrucţia biliară. Apariţia scaunelor decolorate şi a pruritului sunt indicii mai degrabă pentru colestază decât boală hepatocelulară. O anamneză asupra folosirii medicamentelor sau a alcoolului, a factorilor de risc ai hepatitelor virale şi pre-existenţa unor boli hepatice pot deasemenea oferi informaţii privind cauzele potenţiale de colestază sau boli hepatocelulare. Durerile abdominale repetate şi greţurile (calculi biliari) şi durerea epigastrică iradiată spre spate însoţită de pierderi în greutate şi de distenia veziculei biliare (carcinomul capului de pancreas) sugerează obstrucţia biliară. Transaminazele sunt crescute de obicei <5 până la 10 fold şi nivelul fosfatazei alcaline este crescut de 2-3 ori faţă de normal la bolnavii cu obstrucţie biliară . Invers, în boala hepatocelulară nivelul transaminazelor este crescut > 10 până la 15 fold iar valorile fosfatazei alcaline sunt sub de 2-3 ori. Testele serologice suplimentare pentru hepatite (vezi cap.4) şi testele autoanticorpilor (anticorpi antimitocondriali pentru ciroza biliară primitivă) pot fi de asemenea folositoare.

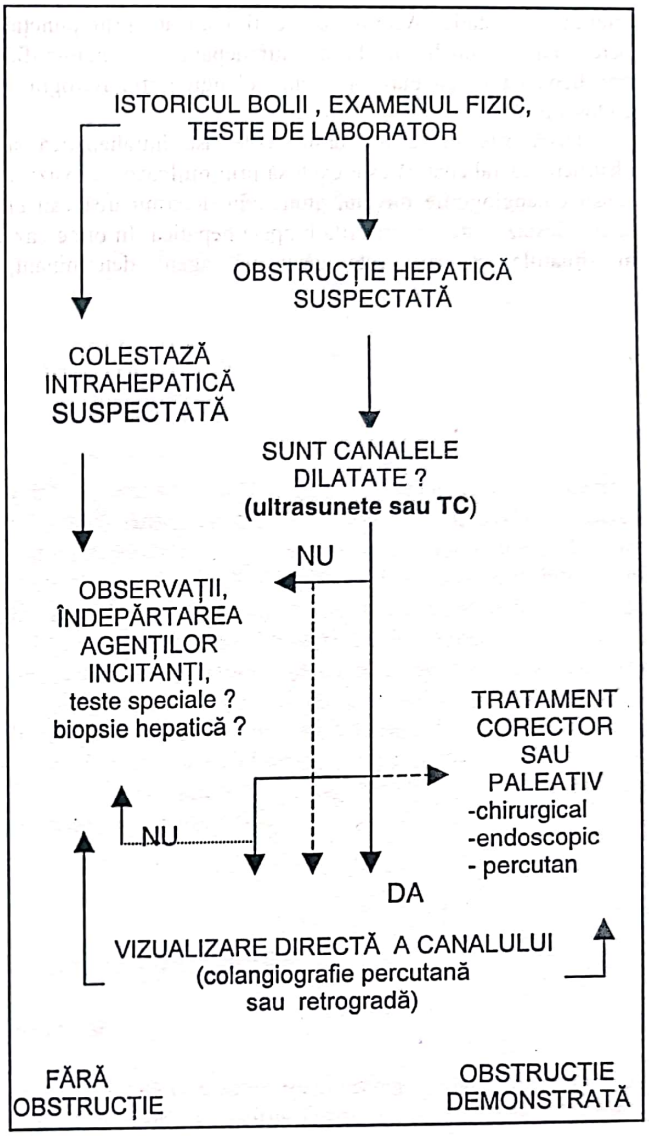


Figura 40 -2

Abordarea bolnavilor cu icter colestatic. Algoritmul demonstrează consideraţiile sistematice ale opţiunilor de diagnostic disponibile.

Odată ce evaluarea iniţială stabileşte prezenţa icterului colestatic sunt folosite frecvent proceduri mai sofisticate de diagnostic pentru a distinge colestasa intrahepatică de obstrucţia biliară şi pentru a oferi un tratament potenţial în cazul obstrucţiei biliare.

O abordare a diagnosticului este menţionată în Figura 40.2. Dacă este suspectată obstrucţia extrahepatică, sunt folosite mijloace neinvazive pentru a determina dacă, canalele biliare sunt dilatate. La bolnavii cu icter , dilatarea canalelor este obişnuită când obstrucţia mecanică este prezentă dar este absentă în cazul colestazei intrahepatice.Pot fi folosite deasemenea ultrasunetele şi tomografia computerizată (CT) pentru aprecierea canalelor biliare, prima (CT) fiind preferată datorită costului mic şi absenţei radiaţiilor. Pot fi obţinute deasemenea indicii adiţionale definitive cum ar fi prezenţa calculilor biliari în coledoc sau vezicula biliară. Dacă sunt găsite canale biliare dilatate, pe o imagine neinvazivă, colangiografia directă este cea mai bună metodă de

icterului colestatic. Aceasta poate fi realizată prin puncția percutană a trunchiului biliar intrahepatic (colangiografia transhepatică percutană) sau prin colangiografia retrogradă endoscopică .

Dacă este suspectată clinic colestasa intrahepatică şi obstrucția extrahepatică este exclusă prin mijloace neinvazive şi/sau colangiografie directă, atunci, în determinarea cauzei unei colestaze este uneori utilă biopsia hepatică. În orice caz, în situațiile în care este găsit un agent determinant, recomandarea ideală este întreruperea acțiunii acestuia şi observarea involuției icterului.

BIBLIOGRAFIE

Scharschmidt BT: Bilirubin metabolism, hyperbulirubinemia and the aproach to the jaundiced patient. In Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 755-759.

41

Hepatita acută şi cronică

DEFINIŢIE

Termenul de hepatită este aplicat unei largi categorii de situaţii clinicopatologice care rezultă din leziunea produsă de atacul viral, toxic, farmacologic sau imunomediat asupra ficatului. Trăsăturile patologice comune ale hepatitei sunt necroza hepatocelulară, care poate fi focală sau întinsă, şi infiltrarea inflamatorie a celulelor ficatului, care poate fi predominantă în ariile portale sau se poate extinde în parenchim. Clinic, ficatul poate fi mărit şi dureros, cu sau fără icter, iar dovada de laborator a afectării hepatocelulare o reprezintă în mod invariabil creşterea transaminazelor. Independent de cauze, evoluţia clinică a hepatitei poate varia de la forme uşoare sau inaparente, la o boală gravă cu prezenţa unei disfuncţii hepatocelulare severe, icter marcat, alterarea factorilor coagulării şi perturbarea funcţiilor neurologice. Pe baza criteriilor clinice şi patologice, hepatitele se împart în 2 categorii: acută şi cronică.

Hepatita acută implică o evoluţie mai puţin de 6 luni, culminând ori cu o rezolvare completă a leziunilor ficatului cu revenire a funcţiilor şi structurii hepatice la normal, sau cu o accentuare progresivă a leziunilor ficatului spre o necroză întinsă cu evoluţie, uneori, fatală. *Hepatita cronică* este definită ca un proces inflamator susţinut la nivelul ficatului, durând mai mult de 6 luni. Uneori este imposibil de diferenţiat o hepatită acută de cea cronică, singurul criteriu util fiind aspectul histologic. Pe biopsiile hepatice de la bolnavi cu forme severe de hepatită cronică, aspectul histologic arată celule inflamatorii întinse dincolo de limitele spaţiilor portale înconjurând cuiburi izolate de hepatocite (piecemeal neorosis) şi spaţii portale sau zone centrale ale lobulilor hepatici conectate prin trasee de inflamaţie, necroză şi colaps al arhitecturii (bridging necrozis). Totuşi aceste caractere pot fi văzute şi în hepatite acute necomplicate, care spre sfârşitul evoluţiei se pot rezolva complet. Un diagnostic pur histologic al hepatitei cronice necesită de obicei dovada unui progres spre ciroză, reprezentat de fibroza cicatricială semnificativă şi distrugerea arhitecturii lobulare hepatice.

HEPATITA ACUTĂ

Agenţii obişnuiţi care pot determina o agresiune hepatică acută sunt prezentaţi în tabelul 41-1. Mecanismele prin care aceşti agenţi pot produce leziunea hepatică includ: necroza provocată direct de toxice (acetaminofen, toxina ciupercii *Amanita phalloides*) şi agresiunea imuno mediată, care probabil joacă un rol important, dar insuficient înţeles, în hepatitele virale şi în unele cazuri de hepatite provocate de medicamente. În cazul hepatotoxicelor directe, cum ar fi în intoxicaţia cu *Amanita*, procesul dominant este necroza hepatică masivă iar aspectul clinic seamănă mai mult cu cel al insuficienţei hepatice fulminante (vezi cap 42) decât cu cel al hepatitei acute. O astfel de evoluţie este mai puţin obişnuită, dar bine recunoscută la toţi agenţii cauzatori aşa cum sunt prezentaţi în tabelul 41-1.

Hepatita virală acută

Etiologie

Hepatita virală este acum recunoscută ca fiind cauzată de cel puţin 6 virusuri. Virusurile hepatitice A,B,C,D şi E (tabelul 41-2) au fost descifrate la nivel molecular şi este în curs de cercetare un nou virus hepatic F, care poate fi responsabil de producerea unui procent semnificativ din hepatitele cu transmitere prin produse sau derivate de sânge şi ne provocate de alţi agenţi. Citomegalovirusul şi virusul Epstein Barr, ocazional, pot determina hepatita. Virusul hepatitei D, un virus ARN incomplet, determină hepatita fie simultan cu virusul B, fie la persoane infectate cronic cu virus B. Virusul hepatitei C este responsabil de majoritatea cazurilor de hepatite altădată denumite "non -A , non -B". Virusul hepatitei B a fost cel mai intens cercetat. Virusul complet B (particula Dane) constă din mai multe componente antigenice distincte (Figura 41-1) incluzând la suprafaţă un înveliş extern (antigenul de suprafaţă, AgHBs) şi o componentă centrală (core) alcătuită dintr-un ADN circular, ADN polimeraza, antigenul central (HBcAg) şi antigenul e (AgHBe).

AgHBs poate exista în ser fie ca parte a particulei Dane fie ca particule libere şi filamente. Antigenul de suprafaţă, precum şi AgHBc şi AgHBe determină răspunsuri distincte din partea gazdei pin producere de anticorpi de valoare pentru diagnosticul serologic şi caracterizarea statusului replicării virusului B în ficat .

TABELUL 41- 1 Cauzele hepatitei acute

	Hepatita virală
	Virus hepatită A
	Virus hepatită B
	Virus hepatită C
	Virus hepatită D (agent Delta)
	Virus Ebstein-Barr
	Virus citomegalic
	Alcool
	Toxine
	Intoxicația cu ciuperci – *Amanita phalloides*
	Tetraclorura de carbon
	Medicamente
	Acetaminofen
	Izoniazidă
	Halotane
	Clorpromazina
	Eritromicina
	Altele
	Boala Wilson

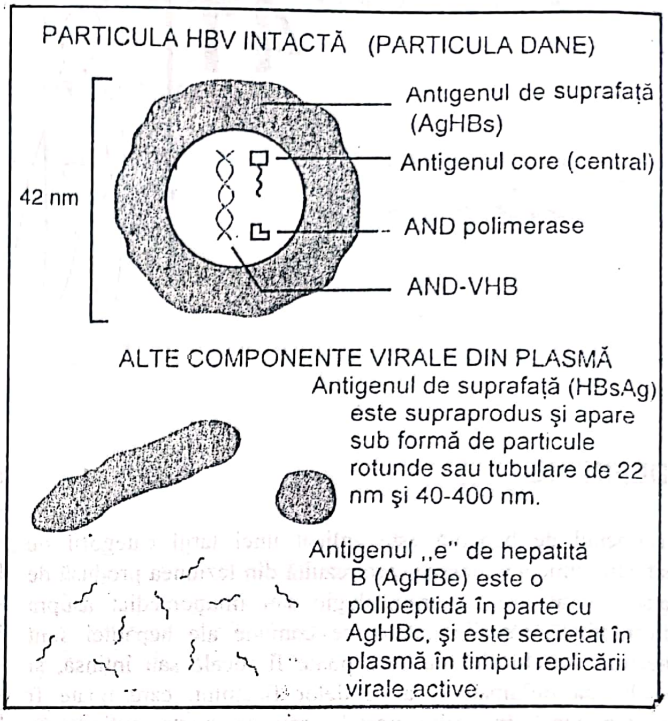


Figura 41-1

Diferitele tipuri ale virusului hepatitei b (VHB)-particule plasmatice.

Transmiterea

Virusul hepatitic A (HAV) este excretat în fecale în timpul perioadei de incubație (figura 41-2) şi este transmis pe cale fecal - orală. Astfel, este implicat în majoritatea cazurilor de infecție prin alimente şi apă, precum şi în epidemii de hepatită virală. Virusul hepatitei B (HBV) este prezent practic în toate fluidele corpului şi substanțele excretate de purtători şi este transmis în pricipal pe cale parenterală. Astfel, transmiterea se face cel mai des prin sânge şi produse de sânge, prin ace contaminate şi contact personal intim. Printre persoanele cu risc mare de infecție cu virusul B se numără partenerii sexuali ai celor infectați acut sau cronic cu virus B, homosexualii de sex masculin având un risc deosebit de mare; personalul medical, în mod special chirurgii, stomatologii şi personalul din laboratoare şi din secțiile de dializă; persoanele care abuzează de toxice de uz intravenos şi copiii provenind de la mame

TABELUL 41- 2 Caracteristicile agenților comuni ai hepatitei acute virale

	Hepatita A	Hepatita B	Hepatita D	Hepatita C	Hepatita E
Agenți cauzatori	27-nm ARN virus	42-nm AND virus componenții centrali şi de suprafață	36-nm particulă hibridă cu înveliş AgHBs	Virus ARN asemănător flavivirusurilor	27-34-nm ARN virus fără înveliş
Transmisie	Fecal-oral prin apă sau alimente	Inoculare parenterală sau echivalent; contact direct	Similar cu HBV	Similar cu HBV	Similar cu VHA
Perioada de incubație;	2-6 săptămâni	4 săptămâni-6 luni	Similar cu HBV	5-6 săptămâni	2-9 săptămâni
Perioada de infecțiozitate	2-3 săptămâni în partea finală a incubației şi prima parte a fazei de stare clinică	Pe durata pozitivității AgHBs (ocazional doar cu pozitivitate anti VHC	Pe durata pozitivității ARN. Virus D sau a anti HDV	Pe duraata pozitivității anti HVC	Similar cu VHC
Necroza masivă hepatică	Rară	Neobişnuită	Da	Neobişnuită	Da
Starea de portaj cronic	Nu	Da	Da	Da	Nu
Hepatita cronică	Nu	Da	Da	Da	Nu
Profilaxie	Igienă, imunoglobuline serice, vaccin	Igienă, imunoglobulină specifică antihepatită B, vaccin	Igienă, Vaccin VHB	Igienă	Igienă, măssuri de sanitație

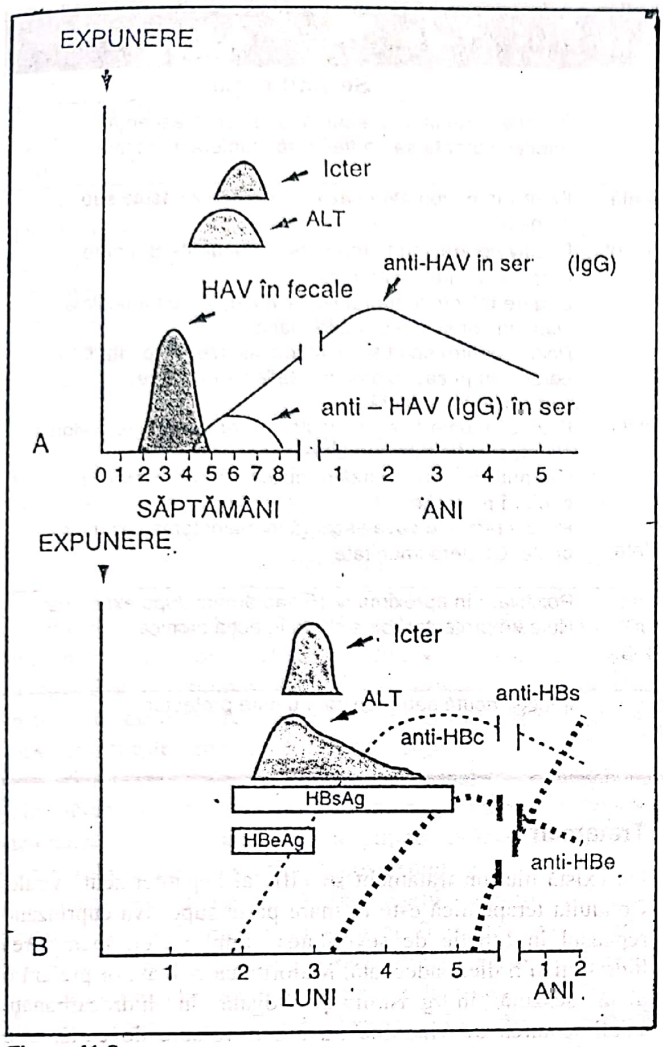


Figura 41-2

Secvenţa cercetărilor clinice şi de laborator la (A) pacienţi cu hepatită acută A (HAV) şi (B) pacienţi cu hepatită acută B. ALT = alanin-amino transferaza; AgHBe = antigen al virusului hepatic B; AgHBs = Antigenul de suprafaţă al virusului hepatitei B.

infectate ("transmitere verticală"). Bolnavii care necesită administrări repetate de sânge sau produse de sânge şi/sau cei cu imunitate scăzută (exemplu bolnavii dializaţi, bolnavii cu leucemie sau sindrom Down) sunt de asemenea expuşi la infectarea cu virusul B .

Virusul hepatitei C (HCV), ca şi HBV, este transmis mult parenteral. Hepatita C este principalul tip de hepatită posttransfuzională. HCV reprezintă de asemenea o cauză obişnuită de hepatită în cazul celor ce recurg la toxice (droguri) administrate intravenos şi justifică cel puţin 50% din cazurile de hepatită sporadică comunitară (infecţii în afara spitalelor). În multe dintre asemenea cazuri, modul de transmitere a virusului este neclar. Virusul hepatitei E este cauza unei hepatite epidemice transmisă prin apă şi care a fost asociată unor isbucniri epidemice mai ales din Asia şi Africa .

Manifestările clinice şi de laborator

Hepatita acută virală începe tipic cu o fază prodromală durând mai multe zile şi caracterizată prin simptome constituţionale şi gastrointestinale incluzând senzaţie de rău, oboseală (fatigalibilitate), anorexie, greţuri, vărsături, dureri musculare (mialgii) şi cefalee. Poate fi prezentă o febră moderată. Pot fi prezente simptome sugestive pentru "gripă"; fenomenele de artrită şi urticarie, atribuite depunerii de complexe imune, pot fi întâlnite mai ales în hepatita B. Fumătorii pot prezenta adesea o aversiune pentru ţigări. Icterul se instalează rapid cu bilirubinurie şi decolorarea scaunului, adesea însoţit de o îmbunătăţire a stării pacientului. Icterul poate lipsi (hepatita anicterică); în aceste cazuri- probabil majoritatea cazurilor de hepatită acută-scapă atenţiei medicale. Ficatul are de obicei consistenţa normală dar este mărit ca volum şi sensibil; splenomegalia este prezentă la 1/5 din cazuri.

Transaminazele (alanin transaminaza [ALT] şi aspartat transaminaza [AST] sunt descărcate prin leziunea acută a hepatocitelor şi nivelul lor seric este deseori de >20 de ori normalul. Bilirubinuria şi nivelul crescut al bilirubinei serice sunt însoţite de obicei de creşteri moderate ale nivelului seric al fosfatazei alcaline. Numărul leucocitelor este normal sau uşor scăzut . Faza icterică a hepatitei acute virale poate dura de la zile la săptămâni, urmată de o remisiune treptată a simptomelor clinice şi a rezultatelor probelor de laborator.

Complicaţii

HEPATITA COLESTATICĂ. La unii bolnavi, cel mai des în timpul hepatitei cu HAV, poate surveni un icter colestatic prelungit dar, în cele din urmă, autolimitat, au hiperbilirubinemie conjugată marcată, creşteri ale fosfatezei alcaline şi prurit. În această situaţie, pot fi cerute investigaţii pentru diferenţierea de obstrucţia mecanică a căilor biliare (vezi cap. 45).

HEPATITA FULMINANTĂ. Necroza masivă hepatică apare la mai puţin de 1% din bolnavii cu hepatită acută virală, ducând la o evoluţie adesea fatală numită insuficienţă hepatică fulminantă. Această situaţie este discutată detaliat în capitolul 42.

HEPATITA CRONICĂ. Poate apărea ca urmare a hepatitei acute B, C sau D. Hepatita A niciodată nu evoluează spre hepatită cronică, deşi ocazional poate apărea o recidivă. Persistenţa nivelurilor crescute ale transaminazelor după 6 luni, sugerează evoluţia bolii spre cronicizare, deşi o vindecare lentă a hepatitei acute poate duce ocazional la teste anormale a funcţiilor ficatului, peste 6 luni, cu o vindecare completă ulterior. Hepatita cronică este prezentată pe larg în paragrafele următoare. Infecţia cu HBV, fără dovada vreunei afectări hepatice, poate persista rezultând purtătorii de virus de hepatită B asimptomatici sau "sănătoşi". În Asia sau Africa mulţi astfel de purtători, s-au infestat de la mame infectate, în timpul perioadei de sugar.

COMPLICAŢII RARE. Rareori, hepatita acută virală poate fi urmată de anemia aplastică, în timp ce crioglobulinemia, glomerulonefrita şi vasculitele pot complica evoluţia hepatitei B. Poate apărea deasemena pancreatita însoţită de creşterea amilazei serice.

TABELUL 41- 3 Markerii serologici ai hepatitei virale

Agent	Marker	Definire	Semnificație
Virusul hepatitei A (VHA)	Anti HAV	Anticorpi HAV	Infecție curentă sau recentă, sau convalescență
	De tip IgM		Infecție curentă sau anterioară; conferă imunitate
	De tip IgG		
Virusul HBV	AgHBs	Antigen de suprafață HBV	Pozitiv în majoritatea cazurilor de infecții acute sau cronice
	AgHBe	Antigen e;component al nucleului HBV	Pozitiv pentru scurt timp în hepatita acută B/ poate persista în infecția cronică
	Anti-HBe	Anticorpi ai antigenului e	Sugerează prezența replicării virale, toate particulele Dane în ser și infectivitate înaltă
			Pozitiv pentru scurt timp în convalescență, poate fi persistent în cazuri cronice.Reflectă de obicei infecțiozitate scăzută
	Anti-HBc (IgM sau IgG)	Anticorpii antigenului core HBV	Pozitiv în toate cazurile acute şI cronice. Marker valoros al infecției trecute sau curente
			IgM anti HBc sugerează o replicare virală activă. Nu conferă protecție
	Anti-HBs	Anticorpi față de agentul de suprafață al HBV	Pozitiv târziu în covalescență în majoritatea cazurilor acute. Conferă imunitate
Virusul hepatitei C (HVC)	Anti HVC	Anticorpii față de un grup de peptide HCV recombinate (C22-3; C200)	Pozitivare în aproximativ 15 săptămâni după expunere
			Nu este protector, persistă în infecția cronică
Virusul hepatitei D (HDV)	Anti HDV (IgM sau IgG)	Anticorpi față de antigenului HDV	Infecția acută sau cronică; nu este protector

Diagnosticul serologic

Posibilitatea detectării componenților virali ai hepatitei B și C și a anticorpilor față de componentele virale ale hepatitei A , B, C, și D a permis un progres real în studiul epidemiologiei hepatitei virale. Așa numiții markeri virali au valoare diagnostică privind cauza hepatitei acute virale (Tabelul 41-3). Un diagnostic etiologic este de o mare importanță în organizarea măsurilor preventive și de sănătate publică utile contacților apropiați ai pacienților infectați, cât și în evaluarea prognosticului. Momentul de apariție a markerilor hepatitei A și B este prezentat în figura 41-2. Hepatitele cu virusul Epstein-Barr și citomegalovirus vor fi deasemena diagnosticate prin apariția anticorpilor specifici din clasa IgM. În hepatita acută B, sunt prezenți în ser AgHBs și AgHBe. De obicei amândoi sunt îndepărtați din ser în mai puțin de 3 luni, dar AgHBs poate persista în unele cazuri necomplicate, între 6 luni și 1 an. Dispariția AgHBs este urmată, după o perioadă variabilă de "fereastră", de apariția anticorpilor anti HBs care conferă imunitate pe termen lung. Anticorpii anti HBc și anti HBe apar în faza acută a bolii, dar nici unul nu conferă imunitate. Mai rar în timpul perioadei de fereastră serologică, anticorpii anti HBc pot fi singurul indiciu al infecției cu virus hepatic B iar anticorpii HBc-IgM, un marker al replicării active virale sugerând o infecție recentă. Infecția hepatitei D suprapusă peste o infecție cu HBV poate fi detectată prin evidențierea anticorpilor specifici. Hepatita acută C este însoțită de o viremie care poate fi detectată folosind un test al reacției în lanț al polimerazei (PCR) pentru HCV RNA. În prezent s-a lansat un test de generația a II-a (EIA-Z) ce folosește un grup de antigene recombinate HCV, care detectează anticorpi specifici apăruți după 15 săptămâni de la contactul infectant sau în săptămânile 6-7 după descoperirea alterărilor biochimice.

Tratament

Nu există nici un tratament specific al hepatitei acute virale. Conduita terapeutică este în mare parte suportivă cuprinzând repausul în funcție de severitatea simptomelor, menținerea hidratării și o dietă adecvată. Majoritatea bolnavilor preferă o dietă scăzută în grăsimi și bogată în hidrocarbonați. Suplimentarea de vitamine nu are o valoare dovedită, deși vitamina K poate fi indicată în cazul apariției colestazei prelungite. Activitatea este restrânsă la limita oboselii. Alcoolul trebuie evitat până la normalizarea enzimelor. Măsurile pentru combaterea grețurilor pot include doze mici de metoclopramid și hidroxizin. Spitalizarea este indicată la bolnavi cu grețuri și vărsături severe sau cu o evidentă deteriorare a funcției ficatului, cum este encefalopatia hepatică (vezi cap.42) sau prelungirea timpului de protrombină. În general, hepatita A poate fi privită ca neinfecțioasă după 2-3 săptămâni, pe când hepatita B este potențial infecțioasă, pentru contacții intimi, pe tot parcursul bolii, deși riscul este mic odată ce AgHBs a dispărut. Deși hepatita C poate fi transmisă prin contact intim, riscul este considerat mai mic decât în cazul hepatitei B .

Prevenirea

Atât materiile fecale cât și sângele bolnavilor cu hepatită A conțin virusul în timpul fazelor prodromale și începutul celei icterice din cadrul bolii. Carnea crudă a crustaceelor concentrează virusul provenit din poluarea canalelor și poate servi ca vector în transmiterea bolii. Măsurile generale de igienă ar trebui să includă spălarea mâinilor, controlul și sterilizarea excretelor și a hainelor sau a ustensilelor contaminate. Persoanele care au avut contact apropiat cu bolnavi de hepatită A ar trebui să primească imunoglobulină

serică (IGS) cât mai repede posibil. Călătorii în zone endemice unde condiţiile igienice sunt precare pot fi protejaţi printr-o administrare în prealabil de IGS sau prin folosirea unor vaccinuri recente antihepatita A. Utilizarea unor astfel de vaccinuri în cazul altor grupuri cu risc crescut este în curs de studiere .

Hepatita B este rareori transmisă pe calea fecal - orală dar se recomandă evitarea contactului cu excretele acestor bolnavi. Cu mult mai importantă este distrugerea acelor contaminate sau a altor ustensile contaminate în urma contactului cu sângele bolnavului.

Eforturile în prevenirea hepatitei B au implicat folosirea ISG îmbogăţită în anticorpi anti HBs (imunoglobulina anti-hepatită – HBIG) şi a vaccinului hepatitei B recombinat. Profilaxia postexpunere după contactul sângelui sau mucoaselor (exemplu înţepare cu ace, stropi pe conjunctive, contact sexual cu un bolnav cu hepatita acută B, noi născuţi din mame cu infecţii acute sau cronice) ar trebui să fie făcută cât mai repede posibil – în mai puţin de 7 zile cu HBIG urmat de vaccinul hepatitei B. Vaccinarea preventivă este curent recomandată grupelor şi persoanelor cu risc înalt de îmbolnăvire (cei care lucrează în diverse sectoare medicale, bolnavi dializaţi, bolnavi hemofilici, rezidenţii şi personalul instituţiilor de îngrijire medicală, homosexualii activi de sex masculin) şi este general recomandată copiilor.

Nici o metodă de prevenire nu este valabilă pentru HCV. Din moment ce imunoglobulina nu conţine anticorpi neutralizanţi HCV, există prea puţine motive sau dovezi pentru folosirea ei ca profilaxie postexpunere.

Totuşi există dovezi că tratamentul timpuriu, în cazul hepatitei acute C, cu agenţi cum ar fi ∝ interferon poate reduce semnificativ evoluţia spre o infecţie cronică. În plus, folosirea tot mai largă a testelor pentru depistarea anticorpilor HCV în sângele donat, a început să reducă incidenţa hepatitei posttransfuzionale.

Ficatul gras alcoolic şi hepatita

Abuzul de alcool reprezintă cauza cea mai frecventă a bolilor de ficat în Occident. Trei mari leziuni anatomo-patologice pot rezulta în urma abuzului de alcool: (1) ficatul gras, (2) hepatita alcoolică, (3) ciroza. Primele 2 sunt potenţial reversibile, pot fi clinic confundate uneori cu hepatita virală sau cu bolile veziculei biliare sau ale tractului biliar, şi sunt prezentate în acest capitol. Ciroza alcoolică este prezentată în capitolul 43.

Mecanismul leziunilor

Alcoolul pare a leza ficatul prin diverse mecanisme care sunt încă incomplet înţelese . Ficatul gras poate fi corelat cu creşterea nicotinamid-adenin-dinuclotid fosfat (NADPH), generată în timpul metabolizăriii alcoolului, care conduce la sinteza acizilor graşi şi formarea de trigliceride. Deoarece alcoolul scade deasemenea eliberarea trigliceridelor sub formă de lipoproteine, grăsimile se acumulează în hepatocite. Acetaldehida produsă prin oxidarea alcoolului poate fi direct hepatotoxică şi este implicată în producerea majorităţii leziunilor hepatice severe văzute la alcoolici. Leziunea hepatică imuno-mediată poate deasemenea juca un rol în producerea leziunilor hepatitei alcoolice . Capacitatea de a rezista acţiunii alcoolului asupra ficatului este diferită de la o persoană la alta. Totuşi consumul de către bărbaţi a 40- 60 gr. de etanol/zi (o bere sau un pahar de vin ≅ 10 gr. etanol) timp de 10-15 ani, comportă un risc substanţial de dezvoltare a unui ficat alcoolic, în timp ce femeile par a avea un prag de rezistenţă mai scăzut. Malnutriţia poate să potenţeze efectele toxice ale alcoolului asupra ficatului, iar factorii genetici pot contribui la susceptibilitatea individuală .

Caracterele clinice şi anatomo patologice

Ficatul gras alcoolic poate fi descoperit accidental ca o discretă hepatomegalie sensibilă. Unii bolnavi consultă medicul pentru dureri în hipocondru drept. Icterul apare foarte rar. Transaminazele sunt de obicei uşor crescute (mai puţin de >5 ori faţă de normal) Biopsia ficatului arată o încărcare grasă difuză sau centrolobulară care ocupă majoritatea hepatocitelor.

Hepatita alcoolică, o boală mult mai severă şi ameninţătoare din punct de vedere al prognosticului, este caracterizată de triada histologică : (1) hialinul alcoolic (corpii lui Mallory), un agregat eozinofilic intracelular al citokeratinei, de obicei observat lângă sau în jurul nucleilor hepatocitelor; (2) infiltrarea ficatului cu polimorfonucleare; (3) o reţea conjunctivă intralobulară în jurul hepatocitelor şi venelor centrale (fibroza păianjen).

Bolnavii care prezintă aceste leziuni histologice pot fi asimptomatici sau extrem de bolnavi, cu insuficienţă hepatică. Anorexia, greţurile, vărsăturile, pierderea în greutate, durerile abdominale sunt simptome prezente în mod obişnuit. Hepatomegalia este prezentă la 80% din bolnavii cu hepatită alcoolică, iar splenomegalia este adesea prezentă. Febra este frecventă, dar întotdeauna trebuie exclusă infecţia bacteriană, deoarece bolnavii cu afecţiune hepatică alcoolică sunt predispuşi la contractarea de pneumonii sau infecţii ale tractului urinar şi ale cavităţii peritoneale. Icterul este de regulă prezent şi poate fi pronunţat cu trăsături colestatice, necesitând diferenţierea de bolile tractului biliar (vezi cap. 40). Pot fi prezente semnele cutanate ale bolii cronice a ficatului, incluzând steluţele vasculare, eritroza palmară, ginecomastia. Mărirea parotidelor, atrofia testiculară, pierderea părului de pe corp pot fi predominante (vezi cap. 43). Ascita şi encefalopatia pot fi prezente şi indică o boală severă. Numărul leucocitelor poate fi crescut foarte mult, pe când valorile transaminazelor sunt crescute modest, aceasta reprezentând o trăsătură distinctivă faţă de alte forme de hepatită acută. Raportul AST/ALT adesea depăşeşte valoarea de 2, spre deosebire de hepatita acută virală, unde nivelele transaminazelor sunt de obicei crescute în paralel. Timpul protrombinei este prelungit, hipoalbuminemia şi hiperglobulinemia pot fi prezente.

Diagnosticul

Un istoric al consumului excesiv şi prelungit de alcool este deseori greu de obţinut de la pacienţii cu boală hepatică alcoolică. Totuşi, trăsăturile clinice, anamneza şi trăsăturile biochimice ale hepatitei alcoolice sunt adesea suficiente în stabilirea diagnosticului. Este important de arătat că mulţi

bolnavi suspecți sau găsiți a fi consumat cantități mari de alcool pot avea alte cauze, in afara consumului de alcool. (Exemplu hepatita virală cronică). De aceea, când sunt suspecte alte etiologii ale bolii ficatului iar consumul abuziv de alcool este nesigur, o biopsie a ficatului poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului.

Complicații și prognostic

Ficatul gras alcoolic revine la un aspect histologic normal atunci când se sistează consumul de alcool . Hepatita alcoolică poate deasemeni evolua spre normal, dar cel mai adesea evoluează ori spre ciroză, care poate fi deja prezentă atunci când pacientul se prezintă la medic, ori evoluează rapid spre insuficiență hepatică și deces. Nu rareori evoluția ei poate fi complicată cu apariția encefalopatiei, ascitei, deteriorarea funcției renale cu creșterea nivelului ureei și creatininei (sindromul hepatorenal) sau au sângerare gastrointestinală prin varice rupte.

Tratament

Tratamentul hepatitei alcoolice este suportiv. Ar trebui făcute încercări în tratarea alcoolismului, deși adesea ele nu dau nici un rezultat. Se institue o dietă hipercalorică cu suplimentarea aportului de vitamine (mai ales vitamina B1), și poate fi necesară montarea sondei naso-gastrice la bolnavii cu anorexie accentuată. Proteinele ar trebui incluse dar pot necesita restricție la bolnavii cu encefalopatie (vezi cap. 43). Tratamentul cu corticosteroizi poate fi aplicat bolnavilor selectați cu afecțiune hepatică severă .

Hepatita provocată de medicamente și toxine

Un spectru larg de afecțiuni hepatice poate rezulta prin acțiunea unor medicamente și toxine neterapeutice (vezi tabelul 41-4). Acolo unde această varietate mare de leziuni hepatice este produsă, mecanismele fiziopatologice sunt complexe. La un capăt al spectrului este efectul direct toxic dependent de doză și previzibil asupra hepatocitelor, care conduce la necroză hepatocelulară evidentă. Acesta este exemplificat prin efectele acetaminofenului și a tetraclorurei de carbon, ambele producând necroză hepatocelulară centrolobulară la majoritatea indivizilor care au ingerat o cantitate suficientă pentru a produce aceste leziuni. Alte reacții sunt în general imprevizibile, și, de obicei, se datorează unor cauze necunoscute la indivizi susceptibili (reacții idiosincratice la medicamente). În unele cazuri diferențe determinate genetic în metabolismul hepatic al medicamentelor pot determina apariția unor metaboliți cu un potențial toxic mai mare. Exemplele includ reacții asemănătoare hepatitei virale (halotan, izoniazidă), hepatită colestatică (clorpromazina), hepatită granulomatoasă (allopurinol), hepatita cronică (metildopa) și colestaza pură fără infiltrate inflamatoare sau necroză hepatocelulară (estrogeni, androgeni). Deficiența hepatică imuno-mediată poate contribui la unii, posibil ca rezultat al rolului de haptenă jucat de medicamente sau de metaboliții medicamentelor la suprafața hepatocitelor. Câteva exemple importante de hepatite medicamentoase vor fi discutate în continuare.

TABELUL 41- 4 **Clasificarea bolilor ficatului determinate de medicamente**

Categoria	Exemple
Hepatotxinele previzibile cu necroza parțială	Acetaminofen Tetraclorură de carbon
Hepatită nespecifică	Aspirina Oxacilina
Reacțiile hepatice virale	Halotan Isoniazidă Fenitoin
Colestoză – neinflamatorie - inflamatorie	Estrogeni 17-2 substituanți steroizi - Clorpromazine - Agenți anti-tiroidieni
? hepatică-proligros - multe picături - -cantități mici de picături	Etanol Corticosteroizi Fenilbutazone
Hepatită cronică	Alopurinol Metildopa Nitrofurantoin
Tumori	Estrogeni Clorura de vinil
Leziuni vasculare	6-Tiogramina Steroizi anabolizanți
Fibroza	Metotrexat
Ficat granulomatos	Allopurinal Sulfonamide

Acetaminofenul

Acetaminofenul este transformat de sistemul metabolic al citocromului hepatic P-450 într-un metabolit potențial toxic care este ulterior detoxifiat prin conjugare cu glutationă. Când sunt luate doze masive (> 10-15 mg) formarea metaboliților toxici în exces consumă la epuizare glutationa disponibilă și produce necroză. Supradoza de acetaminofen, de obicei luată în scop de sinucidere, conduce la grețuri și vărsături în câteva ore. Aceste simptome se remit și sunt urmate în 24-48 ore de semne clinice și de laborator de necroză hepatocelulară (valori crescute ale transaminazelor) și de disfuncție hepatică (timp de protrombină prelungit, encefalopatie hepatică) Manifestări similare pot apărea la doze terapeutice de acetoaminofen în cazul bolnavilor alcoolici cronici.Necroza extinsă a ficatului poate duce la o insuficiență hepatică fulminantă și deces. Afectarea severă a ficatului poate fi prezisă pe baza nivelelor medicamentului în sânge, la 4-12 ore după ingestie. Tratamentul precoce cu N-acetilcisteină la bolnavii cu risc crescut, (în mai puțin de 16 ore de la ingestie) care se pare că stimulează sinteza de glutation hepatic, poate fi salvator.

Izoniazida (HIN)

Ca monoprofilaxie a tuberculozei, HIN produce în mod obișnuit leziuni hepatice subclinice (20% incidență), evidențiate prin creșterea transaminazelor serice. Acestea par a fi tranzitorii și autolimitate în majoritatea cazurilor. Există totuși o incidență de 1% de hepatită manifestă cu trăsături clinice și patologice de hepatită virală și care la unu din 10 bolnavi progresează spre necroza hepatică fatală. Diferențe

individuale şi prin vârstă privind acetilarea hepatică a metaboliților potențial toxici ai HIN pot avea importanță în apariția leziunilor. Astfel incidența leziunilor hepatice severe crește cu vârsta, astfel încât creşterea semnificativă a nivelului transaminazelor la persoane peste 35 de ani este un indiciu pentru întreruperea tratamentului.

Halotanul

Din punctul de vedere al istoricului afecțiunii acest anestezic a determinat o reacție puțin frecventă, asemănătoare hepatitei virale acute la câteva zile după expunere, la indivizi susceptibili. Leziunea hepatică a fost determinată parțial de un răspuns alergic la neoantigeni hepatici produşi de metabolismul halotanului, severitatea acestei leziuni crescând la expuneri repetate. Mai nou, agenții anestezici halogenați folosiți în mod obişnuit (izofluran, enfluran) prezintă această capacitate hepatotoxică la un număr mult mai mic de bolnavi.

Clorpromazina

Clorpromazina produce o reacție colestatică, adesea după săptămâni - luni după ce a început administrarea medicamentului. Febra, anorexia şi rash-ul pot însoți pruritul şi icterul. Eozinofilia este obişnuită. Eritromicina poate produce un tablou asemănător, însă adesea poate predomina o durere în hipocondrul drept, ce mimează colecistita acută

HEPATITA CRONICĂ

Hepatita cronică este considerată un proces inflamator la nivelul ficatului care nu se remite după 6 luni de evoluție.

Etiologie

Multe din cauzele hepatitei acute pot duce în cele din urmă la hepatite cronice (vezi tabelul 41-5) Excepții notabile sunt hepatitele cu HAV şi cu virusul hepatitei E (HEV). HBV este una din cauzele frecvente ale hepatitei cronice în toată lumea, iar suprapunerea unei infecții cu virusul hepatitei D (HDV) poate determina o evoluție mult mai severă. Aproxi-mativ 2-4% din pacienții care sunt supuşi transfuziilor de sânge pot dezvolta o hepatită C, care devine cronică la cel puțin 70% din cazuri. Multe medicamente pot produce hepatită cronică, cel mai cunoscut fiind metildopa. Este dificil uneori să indentifici un agent etiologic în cazuri de hepatită cronică, spre deosebire de hepatita acută. Patogenia acestor forme idiopatice poate fi reprezentată de o boală autoimună latentă, leziuni preexistente şi nedetectate datorate consumului unor medicamente, o infecție virală cu anticorpi negativi sau boala colestatică a ficatului diagnosticată greşit (ciroză biliară primitivă, colangită scleroasă primitivă).

TABELUL 41- 5 **Cauzele hepatitei cronice**

Virale
Hepatita B
Hepatita B cu suprapunere de hepatită D
Hepatita C
Medicamente şi toxine
Metildopa
Nitrofurantoin
Amiodarona
Isoniazida
Autoimune
Boli genetice
boala Wilsion
Deficiența de α1 antitripsina
Idiopatică

Clasificare, evoluție şi tratament

Clasificarea inițială a hepatitei cronice s-a făcut acum 25 de ani într-o vreme când cauzele hepatitelor cronice erau puțin cunoscute. Această schemă se baza pe datele histopatologice hepatice presupuse a fi corelate cu progresul potențial şi severitatea bolii. Astfel, hepatita cronică persistentă, în care activitatea inflamatorie este limitată la ariile portale, a fost considerată a avea totdeauna o evoluție bună. Hepatita lobulară cronică, în care activitatea inflamatorie şi necroza era diseminată în întregul lobul, asemănător hepatitelor acute prelungite, se presupunea a avea un prognostic în general bun. Hepatita cronică activă, în care procesul inflamator pătrundea din ariile portale în lobuli (hepatită periportală, „piecemeal necrosis" necroză de vecinătate) în asociere cu necroza şi fibroza se credea a a avea un prognostic prost spre ciroză şi insuficiență hepatică.Deşi aceste criterii histologice rămân în general folositoare, recunoaşterea mai multor cauze etiologice ale hepatitei cronice şi evoluția lor naturală independent de aspectul histologic ca şi constatarea că dezvoltarea unei boli progresive poate surveni independent de stadiul histologic, a impus o nouă clasificare a hepatitelor cronice . Această clasificare este bazată pe agentul etiologic responsabil de apariția bolii , gradul leziunilor (dat de numărul şi de localizarea celulelor inflamatorii) şi stadiul bolii (determinat de gradul, localizarea şi distrucția arhitectonicii normale prin fibroză). Această clasificare conduce, prin integrarea datelor asupra evoluției unor etiologii cu aspectul specific histologic al unor leziuni actuale şi vechi, la stabilirea corectă a severității şi prognosticul bolii. De aceea, în general, pentru diagnosticul şi precizarea atitudinii terapeutice în hepatitele cronice se folosesc atât studiile serologice cât şi biopsia hepatică.

Hepatita B reprezintă aproximativ 10% din hepatitele cronice din SUA, aproximativ 30-40% din bolnavii cu hepatită cronică B evoluează spre ciroză hepatică iar în stadiul final al bolii poate să apară un adenocarcinom hepatocelular. Hepatita C reprezintă cel puțin 30-40% din cazurile de hepatită cronică din SUA şi, în general, are o evoluție îndelungată şi lent progresivă. Circa 10% din aceşti bolnavi evoluează spre ciroză. Un procent şi mai mic, poate dezvolta în stadiul final de boală un adenocarcinom hepatocelular. Tratamentul hepatitei B şi C cu agenți ca interferon α duce la scăderea activității inflamatorii iar la un procent mic dintre

pacienți a suprimat activitatea virală pentru o perioadă lungă de timp. Leziunea hepatică indusă de expunerea prelungită la toxine are o evoluție extrem de variabilă, adesea dependentă de durata expunerii anterioare la acest toxic. Acest lucru scade necesitatea unei considerări atente asupra implicăriii medicamentelor în orice caz de boală cronică a ficatului. Boala hepatică autoimună a fost subdivizată în mai multe tipuri. Cea mai frecventă formă este boala tipică caracterizată printr-o inflamație hepatică semnificativă cu plasmocite şi fibroză la femei tinere însoțită de prezența hipergamaglobulinemiei şi anticorpilor antinucleari şi antimuşchi neted. Manifestările extrahepatice ce includ amenoree, erupții, acnee, vasculită, tiroidită şi sindrom Sjögren sunt obişnuite. La momentul diagnosticării se pot întâlni frecvent semnele unei insuficiențe hepatice şi prezența modificărilor caracteristice hepatitei cronice pe biopsia hepatică. Tratamentul cu corticosteroizi, asociat adesea cu azatioprină pentru scăderea dozelor de steroizi este eficient şi în multe cazuri prelungeşte perioada de supraviețuire. Boala lui Wilson şi deficiența de $\alpha 1$ antitripsină se prezintă de regulă înaintea vârstei de 35 ani existând adesea antecedente familiare de boală hepatică. Studiile serologice şi colorații speciale ale fragmentelor de biospie hepatică sunt utile în punerea diagnosticului. Pentru boala Wilson există un tratament eficient, specific.

BIBLIOGRAFIE

Bass NM: Toxic and drug-induced liver disease. In Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 772/776.

Boyer JL, reuben A: Chronic hepatitis. In Schiff L, Schiff E (eds.): Disease of the Liver. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, pp 586-637.

Dasmet VJ, Gerber M, Hoofragle JH, et al: Classification oc chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513.

42

Insuficiența hepatică fulminantă

Insuficiența hepatică fulminantă (IHF) este definită în mod arbitrar în cazul dacă debutul encefalopatiei apare în primele 8 săptămâni la bolnavii cu boală hepatică acută. Insuficiența hepatică tardivă este sugerată la acei bolnavi care prezintă encefalopatie între 8 si 24 săptămâni de la debutul icterului. Această diferențiere poate avea importanță terapeutică și prognostică, în deciderea alegerii bolnavilor care ar putea beneficia de transplant hepatic. Patogenia insuficienței hepatice fulminante implică instalarea unei necroze hepatice întinse, de obicei dată de infecția acută virală cu virusuri B, A, D sau C. Poate apărea de asemeni după expunere la hepatotoxice cum ar fi: acetaminofen, izoniazidă, halotan, acid valproic, toxine din ciuperci (exemplu ca acelea din Amanita phalloides) sau tetraclorură de carbon. Sindromul Reye, boală predominantă la copil, și ficatul gras de sarcină, ambele caracterizate prin infiltrație grasă microveziculară și necroză ușoară hepatocelulară, adesea sunt asemănătoare IHF. La un număr de bolnavi cu IHF nu a fost găsită nici o cauză, deși se presupune de obicei a fi responsabilă o infecție virală.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul se sprijină pe combinarea encefalopatiei hepatice a bolii acute a ficatului (nivel crescut al bilirubinei serice, transaminaze crescute) și insuficienței hepatice, aceasta fiind sugerată prin prelungirea timpului de protrombină.

TRATAMENTUL

Tratamentul IHF rămâne suportiv, din moment ce etiologia primară a insuficienței hepatice este rareori tratabilă (vezi transplantul hepatic). Cu toate acestea, majoritatea proceselor care rezultă din necroza întinsă a celulelor hepatice și IHF sunt evenimente tranzitorii și deseori survine regenerarea celulelor hepatice cu restabilirea funcției hepatice dacă bolnavii nu sucombă între timp prin complicațiile insuficienței hepatice.

Tratamentul susținut, meticulos, într-o unitate intensivă a fost demonstrat ca având un efect de îmbunătățire a șanselor de supraviețuire. Bolnavii cu IHF ar trebui să fie îngrijiți în centre cu experiență în această afecțiune. Complicațiile care însoțesc IHF sunt numeroase (Tabelul 42-1), iar identificarea și tratamentul fiecăreia este esențial. *Encefalopatia hepatică, sine qua non-ul* IHF, este adesea primul și cel mai dramatic semn al insuficienței hepatice. Patogenia encefalopatiei hepatice discutată în cap. 43 rămâne neclarificată, totuși majoritatea observațiilor clinice sugerează un rol al toxinelor proteice și a celor provenite din intestin care în mod normal sunt absorbite și detoxificate de ficat. Encefalopatia care însoțește IHF diferă de cea asociată cu boala cronică a ficatului prin 2 aspecte importante: (1) Este rareori datorată unui factor precipitator, reversibil (vezi tabelul 43-6) și adesea răspunde la terapie numai când funcția ficatului se îmbunătățește. (2) Este frecvent asociată cu alte două, potențial tratabile, cauze de comă: hipoglicemia și edemul cerebral.

Terapia encefalopatiei hepatice în IHF diferă ușor de pricipiile subliniate în capitolul 43. Consumul de proteine este limitat la 20-40 gr/zi în stadiul I și II al encefalopatiei. În stadiile III și IV se administrează intravenos nitrogen 30-40 gr/zi pentru a menține echilibrul balanței azotate. Lactuloza ar trebui să fie dată sub formă de clisme și trebuie evitată administrarea orală sau pe sondă nasogastrică. Din păcate spălăturile cu lactuloză sunt adesea ineficiente când sunt utilizate la bolnavi cu IHF și ar trebui întrerupte după ce au fost făcute mai multe spălături dacă nu se observă nici o imbunătățire. La bolnavii cu encefalopatie avansată este necesară intubarea pentru prevenirea aspirației și asigurarea ventilației.

Edemul cerebral, a cărui patogenie nu este cunoscută, este o complicație comună și cauza pricipală a morții în cazul IHF .Din punct de vedere clinic este dificil de diferențiat de encefalopatia hepatică iar adesea tomografiile computerizate nu sunt de mare ajutor De aceea majoritatea centrelor specializate în bolile ficatului utilizează monitorizarea extradurală intracraniană pentru detectarea și *urmărirea presiunii intracraniene* (IPC) Scopul este întreținerea unei presiuni intracraniene < 20 mm Hg, iar tratamentul include controlul agitației, ridicarea capului la 20-30°, hiperventilația, administrarea de manitol, coma indusă de barbiturice și dacă totul eșuează, transplant urgent de ficat.

Hipoglicemia este o complicație obișnuită a insuficienței hepatice rezultând dintr-o gluconeogeneză hepatică diminuată și degradarea scăzută a insulinei. Toți bolnavii ar trebui să primească perfuzie cu glucoză 10% cu monitorizări

TABELUL 42- 1 **Managementul intervenției în insuficiența hepatică fulminantă**

Complicații	Patogenie	Management
Encefalopatie hepatică	Insuficiență hepatică	Limitarea proteinelor (20-40 mg/zi) (în stadiile 3-4 se dă doar Nitrogen). Lactuloză în clisme neomicină.
Edem cerebral	Necunoscută	Pat ridicat la 20-30^0 Hiperventilație (PCO_2 25-30 mmHg), manitol 0,5-1 gm/kg în bolus, după 5 minute perfuzie cu pentobarbital; transplant urgent de ficat.
Coagulopatie şi hemoragie G I	Sinteză scăzută a factorilor coagulării. Eroziuni gastrice	Vitamina K (subcutanat) FFP dacă sângerează. Profil actic antagonişti ai receptorilor H_2
Hipoglicemie	↓gluconeogeneză Degradarea insulinei	IV Dextroză 10% monitorizare la fiecare 2 ore; 30-50% dextroză poate fi necesar
Agitație	Poate fi dată de: -Encefalopatie -↑ presiunii intracraniene - Hipoxemie	Căutarea cauzei pentru a fi tratați (expl. – ↓ PO_2). Tratament cu benzodiazepine cu acțiune scurtă (lorazepam) sau sulfat de morfină. Se poate folosi pancuronium bromid dacă este violent.

GI=Gastro intetinală; FFP=Plasmă proaspătă înghețată; IV=Intravenos; ↑=Creştere; ↓=Scădere

frecvente ale nivelelor glucozei în sânge. Alte anomalii metabolice care apar ar fi: hiponatremie, hipokaliemie, alcaloză respiratorie, acidoză matabolică. De aceea este recomandată monitorizarea frecventă a electroliților sângelui şi a pH-ului.

Hemoragia gastrointestinală apare frecvent şi se datorează eroziunilor gastrice şi a sintezei scăzute a factorilor coagulării. Toți bolnavii ar trebui să primească vitamina K (subcutan) şi profilactic antagonişti ai receptorilor H_2 pentru menținerea pH gastric >5. Dacă din punct de vedere clinic apar sângerări semnificative ar trebui folosită plasmă proaspătă înghețată.

TRANSPLANTUL HEPATIC

Transplantul de ficat (TH) la bolnavii cu IHF a fost încununat de succes (vezi cap.43) şi este tratamentul de alegere pentru bolnavii care par să-şi revină spontan. Datorită necesității unui transplant urgent candidații potențiali ar trebui transferați în centre specializate de transplant înainte de apariția complicațiilor semnificative (cum ar fi coma, edemul cerebral, hemoragie, infecție). Transplantul este de obicei recomandat la bolnavii cu encefalopatie severă sau coagulopatie sau a căror evoluție clinică este subacută. Cauza este de asemenea importantă în determinarea prognozei. Bolnavii cu IHF datorată hepatitei A, B, D sau prin supradoză de acetaminofen au probabil şanse mai mari de revenire spontană pe când cei cu IHF secundară medicamentelor, IHF criptogenică sau boala lui Wilson rar supraviețuiesc fără transplant.

Au fost încercate şi alte forme de tratament pentru IHF inclusiv administrarea de corticoizi, transfuzie, plasmafereză, hemodializă, hemoperfuzie cu cărbune, perfuzii extracorporale de la cadavru uman sau ficat de porc, dar nici una din ele nu a prezentat un avantaj în comparație cu tratamentul convențional suportiv sau transplant de ficat.

PROGNOZĂ

Prognoza pe termen scurt, fără transplant de ficat este sumbră, cu o medie de supraviețuire de aproximativ 20%. Prognoza pe termen lung pentru cei ce supraviețuiesc este excelentă. Studii ulterioare pentru bolnavii care au supraviețuit au arătat funcție normală a ficatului şi, de asemenea, aspect histologic normal, indiferent de cauza care a determinat IHF. Supraviețuirea este în medie de 80%-90% în situațiile cu transplant de ficat.

BIBLIOGRAFIE

Katelaris PH, Jones DB: Fulminant heaptic failure. Med Clin North Am 1989;73:955.

Scharschmidt BF: Acute and chronic hepatic failure and hepatic encephalopathy. In

Bennett JC, Plum F (eds.): cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 797-800.

43

Ciroza hepatică şi complicaţiile ei

DEFINIŢIE

Ciroza este rezultatul final ireversibil al leziunilor fibroase şi regenerării hepatocelulare, şi constituie consecinţa la nivelul ficatului a diverselor procese inflamatorii de lungă durată, toxice, metabolice şi congestive. În cazul cirozei, arhitectura normală lobulară a ficatului este schimbată fiind înlocuită cu benzi de ţesut fibros în jurul unor noduli de regenerare.

Nodulii regenerativi pot fi mici (<3mm, ciroza micronodulară) trăsătură tipică a cirozei alcoolice, sau mari (>3 mm, ciroza macronodulară). Ultima, numită postnecrotică, este întâlnită ca o continuare a hepatitei cronice active. Histopatologia cirozei determină evoluţia şi manifestările clinice specifice. Astfel, cicatricile fibroase şi dezordinile arhitectonice dezorganizează reţeaua vasculară cu apariţia secundară de hipertensiune portală şi shunturi intrahepatice. Funcţia normală a hepatocitelor este degradată datorită modificărilor circulatorii şi acţiunii dăunătoare directă de natură toxică, inflamatorie sau metabolică asupra hepaticelor.

TRĂSĂTURILE CLINICE ŞI DE LABORATOR

Caracterele clinice ale cirozei sunt atribuite disfuncţiei hepatocelulare (adesea numită, "stigmatul bolii cronice a ficatului") şi hipertensiunii portale (tabelul 43 – 1). Disfuncţia hepatocelulară duce la o scădere a sintezei proteinelor (hipoalbuminemie şi prelungirea timpului de prodrombină), hiperbilirubinemie, hiperamoniemie. Hipersplenismul, secundar splenomegaliei, duce la trombocitopenie şi la leucopenie dar, de obicei de semnificaţie clinică redusă şi nu necesită splenectomie.

CAUZE SPECIFICE ALE CIROZEI

Majoritatea bolilor care pot duce la ciroză (vezi tabelul 43 – 2) sunt rar întâlnite. Abuzul de alcool şi hepatita C sunt de departe cele mai frecvente cauze ale cirozei în lumea din Vest, pe când hepatita B este o cauză majoră în lumea a III-a. Ciroza criptogenetică este un diagnostic de excludere.

Alcoolul

Ciroza alcoolică poate coexista cu hepatita alcoolică (vezi cap 41). Elementele de disfuncţie hepatocelulară sunt deseori bine marcate şi pot fi amendate prin abstinenţă. Ciroza micronodulară este regula, dar nu este specifică pentru ciroza alcoolică. Indicii de malnutriţie şi de deficienţă vitaminică sunt destul de frecvente mai ales la bolnavii alcoolici cronici. Anemia de etiologie mixtă este obişnuită, adesea cu aspect macrocitar.

Ciroza biliară primitivă

Este o boală care afectează aproape numai femeile (CBP), se manifestă în special între 30 – 65 ani şi rezultă dintr-o distrugere progresivă, probabil imunomediată a canaliculelor biliare interlobulare. Predomină colestaza, cu nivele crescute ale fosfatazei alcaline şi ale colesterolului. Pruritul este un simptom major şi timpuriu, urmat în evoluţia bolii de xantomatoză, hiperpigmentaţie şi dureri osoase datorate osteomalaciei şi osteoporozei. Alte boli asociate în mod obişnuit sunt sindromul Sjögren, sclerodermia, sindromul CREST (calcinoză, Sindrom Raynaud, sindrom esofagian, sclerodactilia, telangiectazia). Anticorpii antimitocondriali sunt prezenţi în titru crescut, iar nivelul Ig M este ridicat în ser. Biopsia hepatică poate prezenta leziuni distructive caracteristice ale canalelor biliare şi este utilă în diagnosticul bolii. Icterul este o trăsătură caracteristică dar tardivă în cursul bolii. Tratamentul cu acid ursodeoxicolic (înlocuieşte acizii toxici endogeni ai bilei) ameliorează pruritul şi pare a încetini progresia bolii, deşi se fac studii pentru a determina dacă un asemenea tratament poate întârzia indicaţia unui transplant de ficat sau poate prelungi viaţa.

Hepatita cronică activă

Vezi cap. 41

Hemocromatoza

Vezi cap . 61

TABELUL 43- 1 **Cauzele cirozei**

- Alcoolul
- Virusuri hepatice (B și C)
- Medicamente și toxine
- Hepatita cronică autoimună activă
- Ciroza biliară
  - Ciroza biliară primară
  - Ciroza biliară secundară
    - Stenoza canalelor biliare
    - Scleroza colangitică
    - Atrezia biliară
    - Tumorile tractului biliar
    - Fibroza cistică
  - Congestia hepatică cronică
    - Sindromul Budd Chiari
    - Insuficiența cardiacă dreaptă
    - Pericardita constrictivă
- Boli metabolice determinate genetic
  - Hemocromatoza
  - Boala Wilson
  - Deficiența de α 1 antitripsină
  - Galactozemia
- Cauze criptogenetice

Boala Wilson

Vezi cap. 61

COMPLICAȚIILE MAJORE ALE CIROZEI

Complicațiile majore ale cirozei sunt:

1 . Hipertensiunea portală care poate duce la:
   a. Hemoragie prin varice
   b. Ascită, care poate fi complicată ulterior cu peritonită bacteriană spontană
   c. Encefalopatie hepatică
   d. Sindrom hepatorenal
   e. Sindrom hepatopulmonar

2. Carcinom hepatocelular

TABELUL 43- 2 **Elemente clinice și de laborator ale cirozei**

Clinice	Laborator
Disfuncție hepatocelulară	Hiperbilirubinemie
Icter	
Angiomatoză	
Eritroză palmară	
Ginecomastie	
Pierderea părului de pe corp	
Atrofie testiculară	
Sindrom Dupuytren	
Edem, astenie musculară	Hipoalbuminemie, azot scăzut
Echimoze	Prelungirea timpului de protrombină
Semne ale encefalopatiei portale	Creșterea amoniemiei
Faetor hepatic	
Hipertensiune portală	
Splenomegalie	Trombocitopenie, leucopenie
Ascită	
Steluțe vasculare	
Sângerarea varicelor	

Fiziopatologia interrelațiilor dintre aceste complicații sunt prezentate sub forma unei diagrame în figura 43-1.

Hipertensiunea portală

Alterarea arhitecturii hepatice din ciroze are ca rezultat creșterea rezistenței la circulația din venele portale, care la rândul său duce la creșterea presiunii portale. Deși ciroza este cauza cea mai importantă a hipertensiunii portale, orice proces care duce la o rezistență crescută a fluxului sângelui portal în (presinusoid) sau prin ficat (sinusoid) sau în circulația venoasă post sinusoidă (care părăsește ficatul) duce la hipertensiune portală (Tabelul 43-3). Deoarece presiunea din interiorul oricărui sistem vascular este proporțională și cu rezistența și cu debitul sanguin, o creștere semnificativă în debitul sanguin poate duce la hipertensiune portală. Hipertensiunea portală duce la formarea circulației colaterale venoase dintre circulația portală și sistemică. Colateralele se pot forma în diverse locuri, cele mai importante din punct de vedere clinic fiind acelea care fac legătura dintre vena azigos și vena portă și care formează vene dilatate sinuoase (varice) în submucoasa fundului gastric și a esofagului. Gradientul de presiune portală normală (vena hepatică-vena portă) este de la 4 la 6 mmHg. Când gradientul de presiune este >12 mmHg, varicele esofagiene se pot rupe.

Hemoragia varicoasă

Hemoragia apare cel mai frecvent de la varicele esofagiene și este o complicație obișnuită a hipertensiunii portale, cu o mortalitate de 30 – 60 %. Varicele mari sângerează cel mai frecvent, iar sângerarea apare când tensiunea ridicată din pereții acestor vase duce la ruptură. Sângerarea poate fi prezentă sub forma hematemezei, hematokeziei, melenei, sau orice combinație a acestora (vezi capitolul 32B) Sângerarea poate duce la șoc, se poate opri spontan sau se poate repeta. Sinteza hepatică scăzută a factorilor de coagulare (disfuncția hepatocelulară) și trombocitopenia (hipersplenism) pot complica în plus tratamentul sângerării varicelor. Tratamentul varicelor esofagiene include măsuri medicale din vreme pentru prevenirea sângerării precum și tratamentul hemoragiei acute a varicelor (figura 43- 2). Agenții β blocanți neselectivi (propranololul și nadololul) și mononitrații (isosorbid monotitrat) sunt eficienți în prevenirea hemoragiei varicelor prin reducerea debitului sângelui portal și a presiunii. Căutarea de rutină a varicelor este indicată în ciroza care are elemente clinice de hipertensiune portală. Somatostatinul (sau analogul său sintetic octreotid) și vasopresina sunt administrate intravenos pentru reducerea debitului sanguin splanhnic, și sunt folosite în stabilizarea hemoragiei acute a varicelor esofagiene până când se poate interveni endoscopic sau chirurgical. Nitroglicerina intravenos ar trebui administrată cu

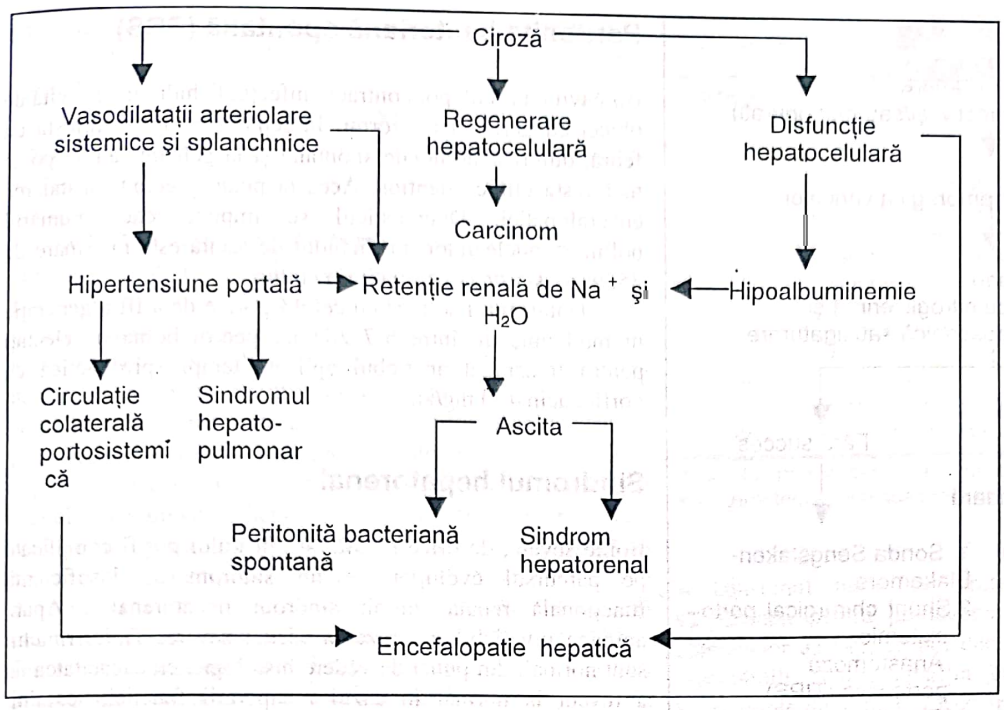


Figura 43-1

Interrelaţiile între complicaţiile cirozei

vasopresina pentru minimalizarea efectelor nocive ale vasoconstricţiei sistemice. Terapia endoscopică include injectarea de soluţii sclerozante sau/şi ligaturare şi ambele modalităţi sunt eficiente. Ligaturarea are mai puţine reacţii adverse. Curele repetate pot duce la obliterarea varicelor. Tamponul balon (tubul Sengstaken - Blakemore) este o măsură terapeutică temporară eficientă pentru bolnavii la care terapia endoscopică a eşuat. Aceşti subiecţi vor necesita decompresia portală fie printr-o varietate de proceduri chirurgicale fie prin radiologia intervenţională cu shunt porto sistemic transjugular intrahepatic (TIPS). Candidatura potenţială la transplant hepatic va determina care din procedurile de decompresie portală vor fi făcute.

Disfuncţia hepatică (vezi capitolul 39 şi 42)

În ciroza hepatică scad sinteza proteinelor la nivelul hepatocitelor (hipoalbuminemie, sinteza scăzută a factorilor coagulării) şi procesele de detoxificare hepatică normală.

TABELUL 43- 3 Cauzele ale hipertensiunii portale

Rezistenţa crescută la flux
- Presinusoidal
  - Ocluzia venei portale sau splenice (tromboză/tumori)
  - Schistosomiază
  - Fibroză hepatică congenitală
  - Sarcoidoză
- Sinusoidal
  - Ciroza (toate cauzele)
  - Hepatita alcoolică
- Postsinusoidal :
  - Boala veno-oclusivă
  - Sindromul Budd Chiari
  - Pericardita constrictivă

Debit sanguin portal crescut
- Splenomegalia nedatorată bolii de ficat
- Fistula arterioportală

Ascita

Ascita reprezintă acumularea unui exces de lichid în cavitatea peritoneală. Deşi ciroza este cauza cea mai obişnuită a ascitei, aceasta poate apărea şi din alte numeroase cauze (tabelul 43 – 4). Gradientul albuminei ser/ascită (GASA) a înlocuit clasificarea exudativă/transudativă a ascitei . Un nivel crescut al GASA (≥ 1,1 gr/dl) semnifică hipertensiune portală dar nu determină etiologia ei. Ascita devine detectabilă clinic când s-au acumulat >500 ml lichid. Matitatea mobilă la percuţie este semnul clinic cel mai sensibil al ascitei , dar ultrasonografia detectează mai devreme un volum mic de lichid acumulat .

Mai multe teorii explică formarea ascitei în ciroză. Iniţial vasodilataţia arterială sistemică (teoria vasodilataţiei periferice arteriale) determină o reabsorbţie renală în exces a Na^+ şi a apei ducând la hipervolemie şi la supraîncărcare cu lichid în peritoneu (teoria încărcării) acestea ducând la ascită. Ascita determină o scădere "inefectivă" a volumului intravascular (teoria subdebitului) care conduce la producţia crescută de renină, aldosteron şi hormon antidiuretic, şi de aici retenţia crescută de Na^+ şi apă şi formarea continuă a ascitei.

Tratamentul ascitei constă iniţial în restricţia de sodiu. Aportul de lichide trebuie limitat dacă hiponatriemia (<120 m Eq/ l) este prezentă. Administrarea de spironolactonă, un antagonist al aldosteronului , suplimentat cu un diuretic (furosemid) este adesea eficient. Diureza ar trebui susţinută cu precauţie, deoarece terapia diuretică agresivă poate determina hipopotasemie şi volum plasmatic scăzut , ducând la encefalopatie hepatică şi scăderea funcţiei renale. Ascita refractară apare la aproximatix 10% din bolnavii de ciroză şi este definită prin ascită persistentă în ciuda Aldactonei (400 mg/zi) şi Lasixului (160 mg/zi) sau dacă apare azotemie (creatinina >2mg/dl) utilizând doze sub maximale.

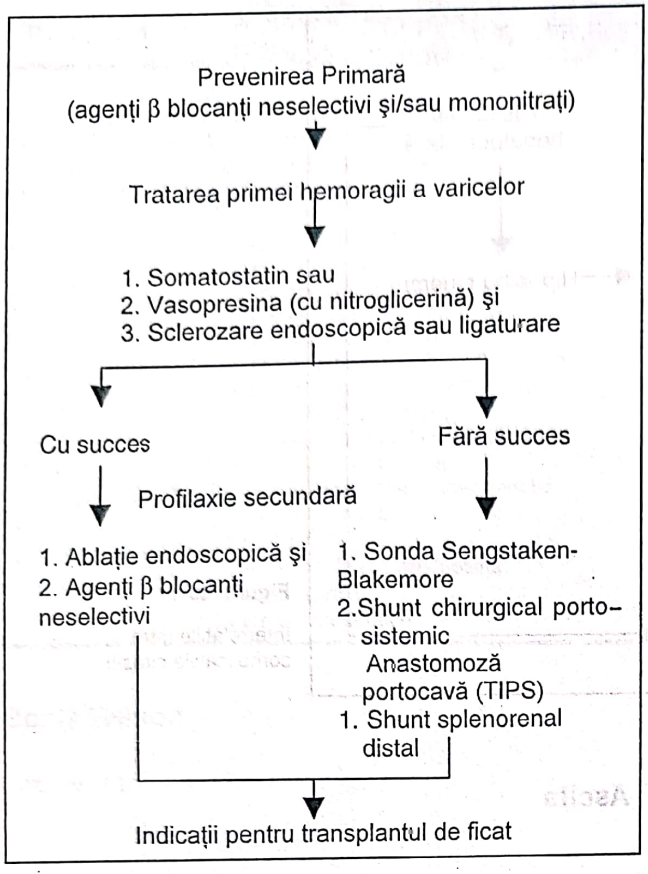


Figura 43 - 2

Prevenirea primară (agenți β blocanți neselectivi şi/sau mononitrați)

Tratamentul acestor bolnavi include paracenteze repetate în cantitate mare, (majoritatea medicilor dau simultan albumină intravenos, dar acest lucru nu s-a dovedit a fi de ajutor), implantări chirurgicale de şunturi peritoneale din plastic (LeVeen sau Denver), TIPS, anastomose portocave, sau transplant de ficat.

Două complicații importante apar la bolnavii cu ascită cirotică: peritonita bacteriană spontană şi sindromul hepatorenal.

TABELUL 43- 4 **Cauzele ascitei**

Gradientul albuminei ser/ascită

Mai mare de >1,1 gm/dl	Mai mic <1,1 gm/dl
Ciroză	Carcinomatoza peritoneală
Congestie hepatică cronică	Tuberculoza
Insuficiență cardiacă dreaptă	Boala pancreatică şi biliară
Sindrom Budd Chiari	Sindrom nefrotic
Pericardita constructivă	
Sindrom nefrotic	
Metastaze masive hepatice	
Mixedem	
Ascită mixtă	

Peritonita bacteriană spontană (PBS)

Bolnavii cu ascită pot contracta infecția lichidului de ascită de obicei cu germeni coliformi. Infecția se poate manifesta cu febră, dureri abdominale spontane şi la palpare sau se poate manifesta clinic silențios. Aceasta poate precipita instalarea encefalopatiei. Diagnosticul se impune dacă numărul polimorfonuclearelor din lichidul de ascită este mai mare de 250/mm^3 şi este confirmat prin culturi.

Tratamentul se face cu cefalosporine de a III-a generație în mod obişnuit între 5-7 zile iar pentru bolnavii selectați pentru transplant ar trebui aplicată terapia profilactică cu norfloxacin 400 mg/zi.

Sindromul hepatorenal

Bolile severe, de orice natură, ale ficatului pot fi complicate pe parcursul evoluției de un sindrom de insuficiență funcțională renală, numit sindrom hepatorenal . Apare aproape invariabil în prezența ascitei severe. Tipic, rinichii sunt normali din punct de vedere histologic, cu capacitatea de a reveni la normal în cazul recuperării funcției ficatului. Vasoconstricția corticală severă care a fost demonstrată din punct de vedere angiografic, se remite dacă rinichii au fost transplantați la subiecți necirotici. Disfuncția renală este concretizată printr-o rată a filtrării glomerulare în scădere (GFR), oligurie, sodiu urinar scăzut (<10 m Eq/l) şi azotemie, adesea cu un raport al azotatului ureei sanguine./creatinină crescut disproporționat Declinul funcției renale apare adesea în trei situații la pacientul cu ascită, sepsis, încercarea intensivă de a reduce ascita prin diuretice sau în caz de paracenteză în volum mare.

Sindromul hepatorenal este de obicei progresiv şi fatal. Ar trebui diagnosticat doar după reducerea volumului plasmatic (o cauză frecventă a azotemiei prerenale reversibile, la bolnavi cu ciroză şi mai ales la care s-au folosit diuretice) şi după ce alte leziuni renale acute au fost excluse.

Bolnavilor ar trebui să li se administreze produşi plasm-expanderi pentru excluderea azotemiei prerenale. Reversibilitatea sindromului hepatorenal a fost demonstrată folosind doze mici de vasopresină, octreotid sau norepinefrină pentru ridicarea rezistenței vasculare sistemice şi de aici creşterea debitului sanguin renal. Transplantul de ficat a devenit un tratament acceptat unanim pentru sindromul hepatorenal.

Encefalopatia hepatică

Encefalopatia hepatică (denumită şi comă hepatică sau cefalopatie portosistemică) este un sindrom neuropsihiatric care poate complica boala avansată a ficatului şi/sau şuntul portosistemic extins. Sunt descrise două forme, mari, de encefalopatie hepatică.

Encefalopatie hepatică acută - apare de obicei in cursul insuficienței hepatice fulminante . Edemul cerebral joacă un rol mai important în această situație: coma este frecventă şi mortalitatea este foarte ridicată. (vezi cap 42)

Encefalopatia hepatică cronică - apare de obicei pe

parcursul evoluţiei unor boli cronice de ficat, se manifestă de regulă cu tulburări fine ale funcţiei neurologice şi este adesea reversibilă.

Patogenia encefalopatiei hepatice presupune o insuficientă îndepărtare hepatică a compuşilor mai ales azotaţi, şi a altor toxine absorbite sau formate în tractul gastrointestinal .

Îndepărtarea inadecvată hepatică este determinată de diminuarea funcţională a hepatocitelor şi de vărsarea sângelui splanhnic direct în circulaţia sistemică prin colateralele portosistemice. Astfel compuşii azotaţi şi alţi compuşi absorbiţi pot ajunge în SNC. ducând la alterarea funcţiei neuronale. Amoniul rezultat din dezaminarea amino-acizilor şi din hidroliza bacteriană a compuşilor azotaţi din intestin se pare că este implicat puternic în patogenia encefalopatiei hepatice, dar nivelul acestuia în sânge nu poate fi corelat cu gradul encefalopatiei hepatice. Alte neurotoxine presupuse sunt: acidul gama - aminobutiric, mercaptanii, acizi graşi cu lanţuri scurte şi compuşi de benzodiazepine. Mercaptanii par a da mirosul caracteristic al respiraţiei (foetor hepatic) la bolnavii cu insuficienţă hepatică cronică. O altă ipoteză sugerează o inegalitate între lanţurile ramificate plasmatice şi aminoacizii aromatici, consecinţă obişnuită a afectării hepatice severe, care duce la o sinteză scăzută a neurotransmiţătorilor normali şi la o creştere a "falşilor neurotransmiţători" rezultaţi în SNC, din aminoacizii aromatici.

Trăsăturile clinice ale encefalopatiei hepatice includ tulburări ale funcţiei neurologice înalte (tulburări intelectuale şi de personalitate, demenţă, incapacitatea de a copia simple diagrame - apraxia construcţională -, tulburări ale conştienţei), tulburări ale funcţiei neuromusculare (asterixis, hiperreflexie, mioclonie), şi, mai rar, pseudo sindrom Parkinsonian şi paraplegie progresivă. Ca şi în alte encefalopatii metabolice (care pot prezenta multe din semnele encefalopatiei hepatice) asimetriile neurologice sunt rare dar pot apărea iar reflexele de trunchi cerebral (reflexul pupilar, oculovestibular şi oculocefalic) sunt prezente mult timp.

Encefalopatia hepatică este de obicei împărţită în stadii, având în vedere severitatea ei (vezi tabelul 45 - 5) Tulburări subtile ale funcţiei psihomotorii pot exista la mulţi bolnavi cu ciroză şi la care examinarea neurologică poate fi normală. Encefalopatia subclinică (denumită şi stadiul zero al encefalopatiei hepatice) este important de a fi depistată datorită faptului că poate induce scăderea capacităţii de muncă.

Diagnosticul diferenţial al encefalopatiei hepatice include: hipoglicemia, hematomul subdural, meningită şi supradoză de medicamente, toate fiind obişnuite la bolnaviii hepatici, mai ales alcoolici.

Tratament

Tratamentul encefalopatiei hepatice este bazat pe patru principii simple:

IDENTIFICAREA ŞI TRATAREA FACTORILOR PRECIPITANŢI: Tabelul 43 - 6 prezintă mai mulţi factori care pot precipita sau agrava sever encefalopatia hepatică la bolnavi cu boală hepatică gravă. Sângerarea gastrointestinală şi consumul mărit de proteine pot oferi un substrat suplimentar pentru producerea endrogenă sau bacteriană a compuşilor azotaţi, ce pot determina encefalopatia. Bolnavii susceptibili pentru apariţia encefalopatiei hepatice au o sensibilitate deosebită la folosirea medicamentelor depresive - SNC, iar folosirea lor la aceşti pacienţi trebuie evitată.

TABELUL 43- 5 **Stadiile encefalopatiei hepatice**

Stadiu*	Manifestările clinice
I	Apatie Nelinişte Inversarea ritmului somnului Intelect diminuat Scăderea abilităţii de a face socoteli Capacitate de scriere diminuată
II	Letargie Ameţeli Dezorientare Asterixis
III	Stupoare Reflexe hiperactive, reflex Babinski pozitiv
IV	Comă (răspuns doar la stimuli dureroşi)

*Stadiul zero al encefalopatiei hepatice descris ca stadiul subclinic este caracterizat prin scăderea funcţiei intelectuale .

REDUCEREA ŞI ELIMINAREA SUBSTRATULUI PENTRU GENERAREA PRODUŞILOR AZOTAŢI

Limitarea aportului de proteine. Bolnavii în comă nu ar trebui să primească proteine, pe când aceia cu encefalopatie uşoară pot beneficia de un consum limitat de proteine 40 - 60 gr/zi. Dietele ce conţin proteine vegetale par a fi mai puţin declanşatoare de encefalopatie.

"Curăţirea" intestinelor. Acest lucru este important mai ales la bolnavi cu encefalopatie provocată de sângerarea gastrointestinală sau constipaţie cronică şi se realizează prin administrarea de emetice şi clisme.

TABELUL 43- 6 **Factori precipitanţi ai encefalopatiei hepatice**

Sângerare gastrointestinală	
Dietă hiperproteică	
Constipaţie	
Infecţii	
SNC Medicamente depresive (benzodiazepine, opiaace)	
Alterarea funcţiilor hepatice	
Hipokaliemie	
Azotemie	Cel mai adesea provocate de diuretice
Alcaloza	
Hipovolemia	

SNC = sistemul nervos central

REDUCEREA BACTERIILOR COLONULUI

Neomicina administrată oral reduce numărul bacteriilor responsabile pentru producerea amoniului şi altor compuşi azotaţi.

PREVENIREA DIFUZIEI AMONIULUI DIN INTESTIN

Acest lucru se realizează prin administrarea de lactuloză, o dizaharidă neabsorbabilă la nivelul intestinului care atunci când este fermentată în acizi organici de către bacteriile intestinale, duce la un pH scăzut al scaunului. Acest pH scăzut atrage amoniacul în colon ca ion NH_4^+ nedifuzibil, dar şi alte mecanisme cum ar fi inhibiţia producerii bacteriene de amoniac pot fi importante.

Sindromul hepatopulmonar (hps)

Sindromul hepatopulmonar este o entitate clinică din ce în ce mai bine cunoscută (10 – 15% din bolnavii de ciroză) caracterizată prin anomalii ale oxigenării arteriale la bolnavi cu boală cronică a ficatului şi/sau hipertensiune portală. Fiziopatologia acestui sindrom presupune apariţia unor dilataţii vasculare intrapulmonare în absenţa afectării arhitecturale. Aceste anomalii vasculare constau în vasodilataţii precapilare, comunicări directe arteriovenoase şi vase pleurale dilatate. Dilataţiile vasculare intrapulmonare sunt evidenţiate cu ajutorul ecocardiografiei de contrast, care prezintă vizualizarea întârziată a microbulelor în camerele stângi ale inimii. Dilatarea vasculară duce la un transfer scăzut al oxigenului din alveole în hematiile sângelui capilar, rezultând un shunt intrapulmonar "funcţional" dreapta - stânga care scade cu 100% oxigenul. Trăsătura clinică variază de la semne subclinice ale anomaliei schimbului de gaze la hipoxemie profundă determinând dispneea de repaus. Bolnavii adesea necesită un supliment de oxigen şi prezintă o limitare semnificativă în îndeplinirea activităţilor zilnice. Nu există nici o terapie medicală în acest moment. Ca şi în sindromul hepatorenal, sindromul hepatopulmonar este o alterare funcţională, reversibilă în majoritatea cazurilor după transplantul hepatic.

Carcinomul hepatocelular

Carcinomul hepatocelular şi legătura lui cu ciroza sunt discutate în capitolul 44.

TRANSPLANTUL HEPATIC

Transplantul de ficat este o procedură încununată de succes la bolnavi cu boală hepatică progresivă, avansată, sau netratabilă. Avansul privind tehnicile chirurgicale şi tratamentul suportiv, folosirea ciclosporinei şi a FK 506 pentru imunosupresie, precum şi selecţia atentă a bolnavilor, au contribuit toate la rezultatele recente încurajatoare ale transplantului hepatic. 70 până la 80 % din bolnavii supuşi la transplant hepatic au supravieţuit cel puţin 3 ani, de obicei ducând o viaţă normală. Tipurile de boli de ficat pentru care transplantul hepatic este cel mai ades folosit includ: ciroza ficatului alcoolic, hepatitele autoimune, ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primară şi hepatita C. Bolnavii cu hepatita B sunt supuşi transplantului dacă nu prezintă AgHBe şi/sau DNA viral al hepatitei B în serul lor. Imunoglobulina antihepatitei B este administrată după transplant pentru a ajuta la prevenirea recăderii. Rezultate excelente au fost obţinute şi la bolnavi cu insuficienţă hepatică fulminantă (vezi cap 42). Transplantul în cazul bolii maligne hepatobiliare a avut un succes mai mic datorită recurenţei bolii pe ficatul transplantat .

Momentul oportun pentru transplantul de ficat obligă la decizii particulare deoarece nici o tehnologie pentru susţinerea artificială, analoagă hemodializei, nu este încă disponibilă. Supravieţuirea bolnavilor ambulatori supuşi transplantului este mai ridicată decât a celor cu stare critică în momentul operaţiei.

Astfel transplantul este de obicei recomandat atunci când există ascite refractare şi/sau peritonită bacteriană spontană (SBP), hemoragie variceală recurentă, prurit netratabil, sau o calitate de viaţă inacceptabilă.

BIBLIOGRAFIE

Conn HO, Attenbury CE: Cirrhosis. In Schiff L, Schiff ER (eds.): Disease of the Liver. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, pp 875/921.

Genelin P, Groszmann RJ: Portal hypetension. In Schiff L, Schiff ER (eds.): Diseases of the Liver. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, pp 935-959.

Neuberger J, Lucey MR (eds.): Liver Transplantation: Practice and Management. London, BMJ, 1994, pp 34-100.

Scharschmidt BF: Acute and chronic hepatic failure. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 797-800.

44

Bolile neoplazice, infiltrative şi vasculare ale ficatului

TUMORILE HEPATICE

Tumorile hepatice pot fi divizate în 3 grupe: (1) tumora benignă hepatică (2) neoplasmul primar malign (3) neoplasmul metastatic malign. În acest capitol, sunt prezentate pe scurt, cele 3 categorii ale tumorilor hepatice şi concluzii asupra mijloacelor de diagnostic al acestor leziuni.

Tumori benigne

Grupa tumorilor benigne include: hemangiomul, adenomul hepatocelular, hiperplazia nodulară regenerativă, hiperplazia nodulară focală, şi tumori mezenchimale rare (fibrom, lipom, leiomiom).

Hemangiomul, cea mai frecventă tumoră mezenchimală, este adesea asimptomatic şi descoperit în mod accidental. Diagnosticul este pus uşor ecografic apărând ca o leziune hiperechogenă periferică mărită care se umple eventual complet în timpul unei tomografii computerizate dinamice (TC); rezonanţa magnetică relevă un semnal de mare intensitate pe imaginile t2 (un test foarte sensibil) sau testul cu -^{99m}Tc- technetium 99m, 99m arată retenţie de izotop marcat .

Nici un tratament nu este necesar decât dacă leziunile sunt prea mari (pot să se rupă în mod spontan) sau simptomatice.

Adenoamele apar aproape exclusiv la femei, sunt asociate cu administrare de estrogeni şi contraceptive orale şi se pot mări în timpul sarcinii. Sunt de obicei descoperite accidental, dar pot avea semne sau simptome ale unei mase abdominale care poate sângera spontan în timpul ciclului menstrual, sarcinii sau imediat după naştere, provocând şoc şi necesitând intervenţie chirurgicală. Adenoamele sunt formate din hepatocite normale fără tracturi portale şi celule Kupffer. Diagnosticul este sugerat de apariţia unor zone reci pe scintigrafia cu ^{99m}Tc sulf coloidal (datorate absenţei celulelor Kupffer) sau de leziunile vasculare pe angiografie.

Tratamentul adenomului asimptomatic este controversat; totuşi, datorită posibilităţii rupturii spontane şi transformării maligne, adesea este indicată rezecţia segmentului hepatic respectiv . Poate fi necesară o perioadă de observaţie dacă se întrerup contraceptivele orale şi se constantă regresia tumorii.

Carcinomul hepatocelular

Carcinomul hepatocelular este rar în Statele Unite (<2,5% din totalul neoplasmelor). În alte zone geografice ca Sahara, Africa, China, Japonia, Asia S-E , reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplasme şi este o cauză importantă a mortalităţii mai ales la bărbaţii de vârstă medie.

Carcinomul hepatocelular adesea apare pe ficat cirotic şi este îndeaproape asociat cu hepatita cronică post infecţie cu virus C sau virus B. Apariţia şi folosirea largă a vaccinării pentru prevenirea infecţiei cu virusul hepatitei B sunt în măsură să reducă incidenţa acestei boli, singura boală în care imunizarea împotriva malignităţii este disponibilă. Riscul carcinomului hepatocelular este mic în cazul cirozei biliare primitive şi a bolii Wilson, intermediar în ciroză datorată consumului de alcool şi crescut în hemocromatoză. Alţi factori de risc în dezvoltarea carcinomului precum şi în manifestările sale sunt trecute în Tabelul 44-1. Un fragment de ţesut este adesea necesar pentru confirmarea diagnosticului de carcinom hepatocelular. Diagnosticul leziunilor mici rezecabile chirurgical în zonele de risc crescut este posibil cu ajutorul programelor intensive care folosesc examinările cu ultrasunete şi nivelul seric al ∝ fetoproteinei, deşi rezultatul pe termen lung rămâne incert.

Majoritatea bolnavilor se prezintă cu o afectare multifocală întinsă, iar supravieţuirea medie din momentul diagnosticului este <6 luni. Chimioterapia sistemică şi intraarterială, embolizarea arterială, injectarea etanolului intratumoral, terapia cu radiaţii şi transplantul hepatic au dat rezultate dezamăgitoare.

Alte tumori maligne hepatocelulare includ: colangiocarcinomul, angiosarcomul (legat de expunerea la clorura de vinil, arsenic sau Thorotrast), hepatoblastomul şi cistadenocarcinomul.

Tumorile metastatice ale ficatului

Tumorile metastatice constituie majoritatea maselor tumorale hepatice în SUA şi, în ordine descrescătoare, majoritatea au originea în plămân, colon, pancreas, sâni, stomac, primar

TABELUL 44- 1 Carcinomul hepatocelular

Incidența
De la 1 – 7 / 100000 până la > 100/100000 în zonele de risc crescut.
Sex
4/1 la 8/1 preponderență masculină
Asociații:
Hepatita cronică cu HBV
Hepatita cronică cu HCV
Hemocromatoza (cu ciroză)
Ciroza (alcoolică, criptogenetică)
Ingestia de aflatoxină
Thorotrast
Deficiențe de ∝1 antitripsină
Administrarea de androgeni.
Manifestările clinice comune
Dureri abdominale
Masă abdominală
Scădere ponderală
Alterarea funcției hepatice
Manifestări neobişnuite
Ascită hemoragică
Embolie tumorală (plămân)
Icter
Obstrucția venelor hepatice sau portale
Efecte metabolice
Eritrocitoză
Hipercalcemie
Hipercolesterolemie
Hipoglicemie
Ginecomastia
Feminizare
Porfiria dobândită
Date de laborator şi clinice
Transmitere hipersonoră în zona hepatică. Zgomot de frecătură sau freamăt
Nivelul seric al ∝1 fotoproteinei >400 ng/ml.

necunoscute, ovare, prostată, vezica urinară.

ABCESUL HEPATIC

Abcesele piogene şi amibiene sunt importante leziuni ale ficatului. Spre deosedire de neoplasmul hepatic, abcesele se prezintă adesea ca o boală relativ acută, febrilă, asociată cu dureri în hipocondrul drept. Leziunile pot fi localizate prin scanare (scintigrafie), ultrasonografie sau TC. Manifestările clinice, diagnosticul şi tratamentul acestor leziuni sunt discutate în capitolul 102.

BOLILE GRANULOMATOASE ALE FICATULUI

Granulomul hepatic este obişnuit, fiind găsit la 2-10% din biopsiile hepatice, adesea în asociație cu nivel crescut al fosfatazei alcaline din ser. Totuşi rareori este o descoperire izolată şi au fost asociate unor varietăți de infecții, boli sistemice, boli hepatobiliare, medicamente, toxine, unele fiind prezentate în tabelul 44-2. Deşi granulomul este o descoperire nespecifică, ocazional sunt observate elemente specifice, cum ar fi bacilii tuberculozei, ouă de paraziți în schistosomiază, larve în toxocarioză, granule birefringente în granulomul amidonic, cu talc, sau siliconic.

Diagnosticul diferențial al granulomului hepatic este unul dintre cele mai largi în medicină, şi necesită o observație meticuloasă față de detaliile din istoric, examenul fizic, teste de laborator. Într-adevăr la ≥ 20 % din bolnavi nu a fost găsită nici o cauză a granulomului în ciuda investigației meticuloase. O grupă din aceşti bolnavi prezintă un sindrom care constă în febră, hepatomegalie, granulom hepatic care răspunde la terapia cu corticosteroizi descris la "hepatita granulomatoasă". Aceşti bolnavi pot avea o variantă a sarcoidozei. Biopsia hepatică are valoare considerabilă în diagnosticul sarcoidozei, tuberculozei multiple, histoplasmozei, iar toți bolnavii cu aceste boli prezintă granulom hepatic.

TABELUL 44- 2 Boli asociate cu granulomul hepatic

Infecții
Bacteriene, spirochete
Tuberculoza şi infecții cu mycobacterii atipice
Tularemia
Bruceloza
Lepra
Sifilis
Boala Whipple
Listerioza
Virale
Mononucleoză infecțioasă
Infecția cu citomegalovirus
Ricketsii
Febra Q
Fungi
Coccidioidomicoza
Histoplasmoza
Criptocoza
Actinomicoza
Aspergiloza
Nocardioza
Paraziți
Schistosomiaza
Toxocariaza
Ascaridioza
Toxoplasmoza
Amebiaza
Boli hepatobiliare
Ciroza biliară primitivă
Hepatita granulomatoasă
Bypass jejuno-ileal.
Boli sistemice
Sarcoidoza
Granulomatoza Wegener
Boli inflamatorii intestinale
Boala Hodgkin
Limfom
Medicamente, toxine
Berilium
Materiale străine administrate parenteral (amidon, talc, silicon etc.)
Fenilbutazonă
Alfametildopa
Procainamidă
Allopurinol
Fenitoin,
Nitrofurantoin
Hidralazină

Granuloame caracteristice pot fi întâlnite la bolnavi cu ciroză biliară primară, iar granulomul poate fi primul indiciu în boala Hodgkin.

Diagnosticul leziunilor hepatice

In mod evident manifestările clinice şi coexistenţa altei boli hepatice vor dicta modul de abordare pentru diagnosticarea leziunilor hepatice. În general testul cu ultrasunete este cel dintâi indicat din moment ce nu este scump, nu durează mult şi este de folos în diferenţierea chisturilor de tumorile solide. O dată ce este diagnosticată o tumoră solidă se efectuează o scintigrafie deşi leziuni < 3 cm sunt adesea prea mici pentru a fi depistate.O leziune solidă care a asimilat (absorbit) substanţa radioactivă la un subiect cu ciroză, cel mai adesea reprezintă un nodul de regenerare. Dacă o leziune nu fixează substanţa injectată, sunt necesare evaluări ulterioare cu TC, rezonanţă magnetică, scanarea celulelor roşii, angiografia pentru diagnosticul hemangioamelor, adenoamelor sau a carcinomului hepatocelular.Adesea aceste teste nu pun diagnosticul şi atunci, pentru confirmarea diagnosticului, este nevoie de biopsia hepatică percutană, puncţie cu aspiraţe ghidată sub ecran TC cu ac fin, sau laparoscopia.

BOLI VASCULARE ALE FICATULUI

Tromboza venei parte, tromboza venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari), boala venooclusivă sunt boli rare ale circulaţiei hepatice; bolnavii afectaţi prezintă de obicei hipertensiune portală cu sau fără disfuncţie hepatică.

Tromboza venei porte poate apărea după un traumatism abdominal, infecţia venelor ombilicale, sepsis, pancreatită sau în asociere cu ciroză sau stări de hipercoagulabilitate; în majoritatea cazurilor, mai ales la copii, cauza nu este cunoscută. Boala produce manifestări de tip hipertensiune portală (vezi cap. 43); totuşi histologia ficatului este normală. În tromboza acută a venei porte poate fi încercată tromboliza. Deşi controversată terapia anticoagulantă pe termen lung poate fi folosită în tromboza cronică secundară.Varicele sângerânde se tratează prin obliterare endoscopică. Profilaxia cu agenţi betablocanţi nu este recomandată datorită scăderii debitului portal, propagând în mod potenţial trombusul.Dacă tratamentul endoscopic eşuează, poate fi încercată calea chirurgicală cu şunt portosistemic, dar este adesea dificilă datorită absenţei vaselor adecvate.

Sindromul -Budd Chiari este asociat cu policitemia vera, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, tumori, sarcină, folosirea contraceptivelor orale şi alte stări de hipercoagulabilitate, traumatism abdominal, conjuncţie slab congenital ale venei cave.Boala poate fi acută sau cronică cu dureri abdominale, hepatomegalie, ascită, hipertensiune portală, ca principale manifestări. Diagnosticul este suspectat atunci când pe biopsia hepatică este observată necroza centrolobulară şi este stabilită angiografic prin imposibilitatea cateterizării venelor hepatice. Deşi creşterea bilirubinei serice şi transaminazelor poate fi moderată, funcţia ficatului este adesea scăzută şi rata mortalităţii este în jur de 40-90%. Factorii anticoagulanţi nu s-au dovedit folositori; totuşi shunturile portocave aplicate pentru uşurarea congestiei hepatice pot îmbunătăţi supravieţuirea, iar transplantul hepatic poate fi curativ.

BIBLIOGRAFIE

Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, et al: Hepatocelluar carcinoma. Ann Intern Med 1988; 108:390.

Kew MC: Hepatic tumors. Semin Liver Dis 1984; 4:89.

Maddrewy WC: Parasitic, bacterial, fungal, and granulomatos liver disease. In Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 781-785.

Margolis S, Homcy C: Systemic manifestations of hepatoma. Medicine 1972; 51:381.

Scharschmidt BF: Hepatic tumors. In Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 802-805.

Zakim D, Boyer T (eds.): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 572-615, 1098-1114, 1206-1240.

45

Boli ale veziculei biliare şi tractului biliar

Ficatul produce zilnic 500 ml până la 1500 ml de bilă. Rolul major, fiziologic al tractului biliar şi al vezicii biliare este de a concentra acest produs şi de a-l conduce în anumite momente în intestin. În intestin, acizii biliari participă la digestia normală a grăsimilor în timp ce colesterolul şi o varietate de compuşi ai bilei, endogeni şi exogeni, sunt eliminaţi prin materiile fecale. Vezicula biliară şi tractul biliar sunt surse de dureri şi disconfort atunci când devin infectate sau obstruate. Acest capitol subliniază pe scurt fiziologia normală a sistemului biliar şi apoi se concentrează asupra fiziopatologiei şi consecinţelor clinice ale litiazei biliare, boala cea mai importantă a tractului biliar, încheind cu o discuţie scurtă, asupra neoplasmelor şi a altor cauze ale obstrucţiei canalelor biliare. Cititorul este îndrumat spre capitolul 40 pentru o discuţie detaliată asupra modului de abordare a diagnosticului icterului şi a obstrucţiei biliare şi spre capitolul 33 pentru o recapitulare a diferitelor tehnici folosite pentru studierea tractului biliar.

FIZIOLOGIA NORMALĂ BILIARĂ

Bila, un fluid complex secretat de hepatocite, trece prin canalele intrahepatice biliare în canalul biliar comun. Contracţia tonică a sfincterului Oddi în perioadele dintre mese deviază aproape jumătate din cantitatea de bilă hepatică în vezicula biliară, unde este depozitată şi concentrată. Colecistokinina, eliberată după ingestia alimentelor, determină contracţia veziculei biliare şi relaxarea sfincterului Oddi, permiţând eliberarea în intestin a unui bolus de bilă, bogat în acizi biliari. Acizii biliari, detergenţi ionici care posedă atât părţi hidrofobe cât şi hidrofile, transportă fosfolipidele şi colesterol din ficat în intestin, unde colesterolul este supus excreţiei fecale. În lumenul intestinal acizii biliari solubilizează grăsimile ingerate şi stimulează digestia şi absorbţia lor. Acizii biliari sunt, în marea majoritate, reabsorbiţi eficient de mucoasa intestinului subţire, mai ales în ileonul terminal şi sunt reciclaţi spre ficat pentru reexcreţie, proces numit circuit enterohepatic (figura 45 – 1) .

FIZIOPATOLOGIA FORMĂRII CALCULILOR BILIARI (COLELITIAZA)

Calculii biliari, cea mai obişnuită cauză a bolii tractului biliar în SUA, apar la 20 – 35 % din populaţia în vârstă de 75 de ani şi sunt de 2 feluri: 75 % constau în primul rând din colesterol, pe când 25%, numiţi calculi pigmentari sunt compuşi din bilirubinat de calciu şi alte săruri de calciu.

Colesterolul care este insolubil în apă , în mod normal este transportat solubilizat în bilă de către acizii biliari şi fosfolipide. Totuşi, la majoritatea indivizilor , mulţi dintre aceştia nefăcând calculi, bila conţine mai mult colesterol decât poate fi menţinut într-o soluţie stabilă (figura 45-2), adică este supra saturată cu colesterol. În bila suprasaturată a unor indivizi, se formează cristale microscopice de colesterol. Interacţiunea factorilor promotori de nuclee de condensare (mucus, stază) şi a celor "anti nuclee" (apolipoproteină A-I) poate determina formarea de calculi biliari de colesterol în bila suprasaturată. Depozitarea gradată a straturilor adiţionale de colesterol duce la apariţia calculilor biliari colesterotici macroscopici .

Vezicula biliară este cheia formării calculilor biliari; o parte din aceasta prezintă staza biliară în care se produce creşterea uşoară (lentă) a cristalelor şi de asemenea permit mucusului şi altor materiale să joace rolul unui nidus pentru a iniţia formarea cristalelor de colesterol. Mulţi dintre factorii recunoscuţi ca predispozanţi la colelitiază pot fi înţeleşi urmărind schema fiziopatologică de mai jos: (1) Saturaţia bilei în colesterol este mărită de estrogeni, multiparitate, contraceptive orale, obezitate, afecţiuni ale ileonului terminal. (2) Staza biliară este accentuată prin îngustarea canalului biliar, hiperalimentaţia parenterală, posturi, chist coledocian.

Fiziopatologia calculilor pigmentari este mai puţin înţeleasă; totuşi producţia mărită a bilirubinei (stări hemolitice), Cu^{2+} biliar mărit şi CO_3^{2-} biliar crescut, ciroza, deconjugarea bacteriană a bilirubinei la o formă mai puţin solubilă, sunt toate asociate cu formarea calculilor pigmentari.

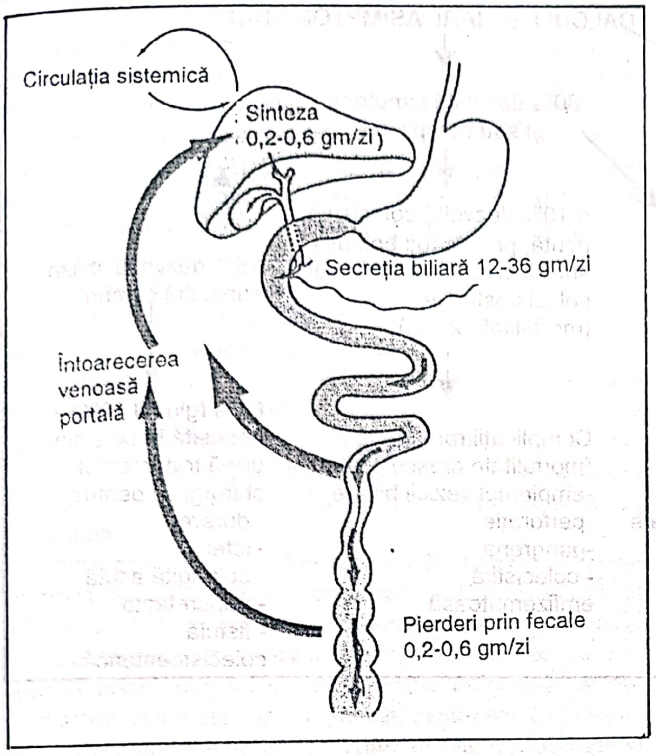


Figura 45 – 1

Circuitul enterohepatic al sărurilor biliare la om. Ficatul secretă 12 până la 36 gm săruri biliare, pe zi, în bilă. 95% din cantitatea de săruri biliare este reabsorbită, prin intermediul transportorilor specifici ai sărurilor biliare care asigură cea mai mare parte a reabsorbţiei în ileonul terminal. Sărurile biliare se recirculă, ajungând prin sângele portal, la nivelul ficatului, unde sunt extrase eficient de către hepatocite şi, apoi, resecretate în bilă. De asemenea, ficatul sintetizează suficiente săruri biliare pentru a înlocui pierderile zilnice prin fecale (0,2-0,6 gm/zi). Datorită absorbţiei eficiente a sărurilor biliare de către intestin şi ficat, eliberarea zilnică a 12 până la 36 gm de săruri biliare în intestin este realizată prin recircularea unei mici cantităţi de săruri biliare (3 gm) de 4 până la 12 ori pe zi.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE CALCULILOR BILIARI

Majoritatea subiecţilor cu calculi biliari sunt asimptomatici. Obstrucţia canalelor biliare reprezintă cauza tuturor manifestărilor calculilor biliari. Obstrucţia canalului cistic duce la destinderea veziculei biliare şi produce apariţia durerii biliare, în timp ce suprapunerea unei infecţii sau inflamaţii conduce la colecistită acută. Obstrucţia canalului comun poate produce dureri, icter, infecţie (colangită), pancreatită şi/ sau deprecierea funcţiei hepatice şi ciroză biliară. Evoluţia bolii litiazice este subliniată în figura 45-3.

Calculii biliari asimptomatici

Aproximativ 60 până la 80 % din bolnavii cu calculi biliari din SUA sunt asimptomatici . După o perioadă de 20 ani doar aproximativ 18 % din aceşti indivizi pot prezenta dureri şi doar 3% necesită colecistectomie.

Bolnavii asimptomatici ar trebui urmăriţi, putând fi indicată profilactic colecistectomia în 3 situaţii cu risc mare: (1) diabeticii care prezintă mortalitate mare (10 până la 15 %) prin colecistită acută. (2) persoanele cu veziculă biliară calcifiată, care se poate asocia cu carcinomul veziculei biliare. (3) persoanele cu siclemie (anemia hemolitică cu hematii în formă de seceră) care pot prezenta crize dureroase hepatice greu de diferenţiat de colecistita acută. Dizolvarea calculilor biliari de colesterol prin administrare orală de acid chenodeoxicolic şi/sau acid ursodeoxicolic este încununată de succes la unii bolnavi selectaţi totuşi o politică vizând expectativa, urmată de colecistectomie este mai puţin costisitoare.

Metode alternative pentru eliminarea calculilor: (1) dizolvarea calculilor de colesterol prin instilarea în vezica biliară de metil – tert - butil eter. (2) fragmentarea calculilor cu şocuri extracorporale prin litrotripsie.

Colecistita cronică şi durerea biliară

Termenul de *colecistită cronică* a fost folosit pentru a sublinia simptomele nonacute datorate prezenţei calculilor. Un termen mai bun este *durerea biliară*, deoarece între prezenţa simptomelor şi constatările patologice cum ar fi inflamaţia pereţilor biliari corelarea este mică. Vezicula biliară a bolnavilor simptomatici poate fi normală, cu semne de histologice discrete de inflamaţie, sau poate prezenta

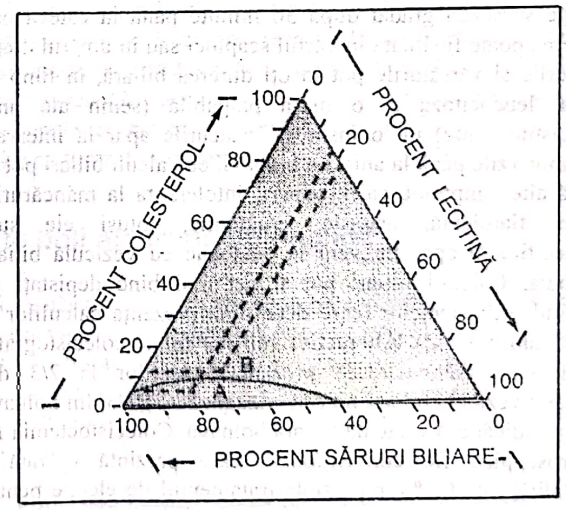


Figura 45-2

Diagrama de fază pentru reprezentarea grafică a diferitelor mixturi de săruri biliare, lecitină şi colesterol. Linia curbă reprezintă limita zonei miceliene pentru soluţiile apoase ce conţin 4 până la 10% solide. Orice mixtură, cum ar fi A, căzând în interiorul acestei arii, conţine colesterol în solu-ţie. Orice mixtură, cum ar fi B, căzând în afara acestei arii are exces de colesterol ca precipitat sau soluţie suprasatu-rată. Punctele A şi B de fapt înfăţişează compoziţia obiş-nuită a bilei veziculare obţinută de la persoane normale şi respectiv de la pacienţi cu calculi biliari de colesterol.

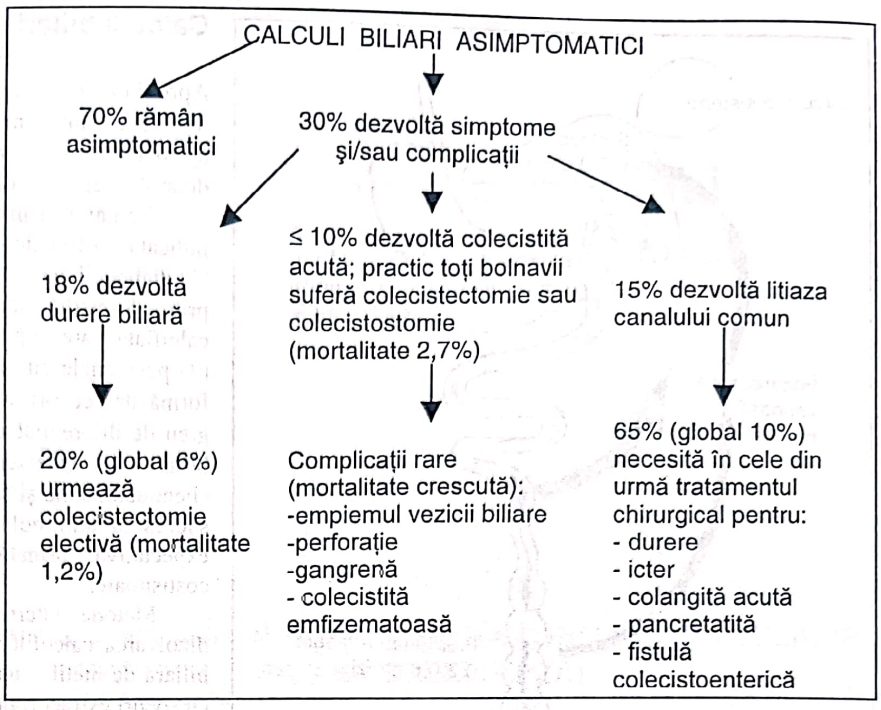


Figura 45-3

Evoluţia naturală a calculilor asimptomatici. Sindroame clinice asociate cu litiaza sunt prezentate aici, iar numerele indică procentajul aproximativ al adulţilor care desvoltă una sau mai multe din aceste simptome sau complicaţii după o perioadă de 15-20 ani. După această perioadă, aproximativ 30% din cei cu calculi ajung la intervenţie chirurgicală (riscul apariţiei complicaţiilor calculilor variază considerabil în studii). Cifrele prezentate aici reprezintă pe cei proveniţi din studii recente.

strâmtori, cicatrici şi îngroşări adesea ca rezultat al unor pusee anterioare de colecistită acută. Simptomele apar prin contracţii ale veziculei biliare în timpul obstrucţiei tranzitorii a canalului cistic cu calculi biliari.

Durerea biliară este asemănătoare unor crampe susţinute, situată în epigastru sau hipocondrul drept, care se instalează repede, atinge maximum de intensitate după câteva minute, şi începe să scadă gradat după 30 minute până la câteva ore. Durerea poate fi situată în vârful scapulei sau în umărul drept. Greţurile şi vărsăturile pot însoţi durerea biliară, în timp ce febra, leucocitoza şi o masă palpabilă (semn ale unui colecistite acute) nu o însoţesc. Atacurile apar la intervale variabile (zile până la ani). La bolnavii cu calculi biliari pot să apară alte simptome ca dispepsia, intoleranţa la mâncărurile grase, flatulenţă, arsurile, eructaţiile, totuşi ele sunt nespecifice şi apar frecvent la persoane cu veziculă biliară normală. Calculii biliari pot fi cel mai bine depistaţi cu ajutorul ultrasunetelor (care determină prezenţa calculilor la >95% din bolnavi). Alternativ, unii pot folosi colecistografie orală, care demonstrează prezenţa calculilor la 2/3 din bolnavi; vezicula biliară nu este vizualizată la 1/3 din bolnavi, faptul indicând o veziculă biliară bolnavă. Colecistoctemia fie laparoscopică fie convenţională care prezintă o rată a mortalităţii de 0,5%, reprezintă tratamentul de elecţie pentru durerea biliară repetată şi poate fi însoţită de examinarea canalului comun pentru coledocolitiaza concomitentă. Tratamentul chirurgical duce la dispariţia durerii biliare practic la toţi bolnavii şi previne apariţia unor complicaţii ulterioare cum ar fi colecistita acută, coledocolitiaza şi colangita. Modurile de abordare alternative pentru îndepărtarea calculilor inclusiv dizolvarea sau fragmentarea lor , sunt mai puţin folosite în mod obişnuit, deoarece calculii pot reapărea.

Colecistita acută

Colecistita acută se referă la durerea acută, subcostală dreaptă spontană şi provocată datorată obstrucţiei canalului cistic şi distensiei, inflamaţiei şi infecţiei secundare a veziculei biliare. Colecistita fără calculi reprezentând 5% din cazuri, este asociată cu postul prelungit, care însoţeşte obişnuit traume, proceduri chirurgicale şi hiperalimentarea parenterală, conţinutul veziculei biliare putând fi vâscos sau asemănător "noroiului". Colecistita acută începe de obicei cu o durere gastrică sau în hipocondrul drept, care creşte gradat în severitate şi se localizează în aria vezicii biliare. Spre deosebire de durerea biliară, durerea colecistitei acute nu dispare spontan. Sunt prezente anorexia, greţurile, febra şi sensibiliatatea în hipocondrul drept ca şi semnul lui Murphy (sensibilitatea subhepatică crescută şi blocarea inspirului profund). La aproximativ 1/3 din bolnavi, se poate palpa o veziculă biliară mărită, sensibilă. La aproximativ 20 % din bolnavi poate să apară icter de intensitate medie ca rezultat al prezenţei calculilor în canalul coledoc sau al unui edem al canalului biliar. Complicaţiile colecistitei acute includ: colecistita emfizematoasă (prezenţa de gaz la nivelul lumenului şi ţesuturilor vezicii biliare), empiemul veziculei biliare, gangrena şi perforaţia. Aproximativ 10% din bolnavi prezintă deja sau dezvoltă una din complicaţii şi necesită intervenţia chirurgicală de urgenţă. Declanşarea febrei severe, frisoanelor, creşterea numărului leucocitelor, intensificarea durerilor sau sensibilitate la palpare, persistenţa unor simptome severe singure sau în combinaţie, indică progresia bolii şi sugerează apariţia uneia din complicaţii.

Scanarea radioizotopică prin administrarea intravenoasă de Tc^{99m} DISIDA (scintigrafie) este cel mai fidel test cu care se confirmă suspiciunea clinică a colecistitei acute (obstrucţia

canalului cistic). Dacă vezicula biliară se va umple cu substanţa izotopică, este infirmată colecistită acută, pe când, dacă canalul biliar este vizualizat dar vezicula nu, diagnosticul de colecistită acută este demonstrat. Examinarea cu ultrasunete care demonstrează prezenţa calculilor (sau a noroiului în colecistita fără calculi) de asemenea oferă argumente în favoarea diagnosticului de colecistită acută. Colicistografia orală nu are valoare în aceste situaţii, ea neputând fi efectuată la bolnavul acut suferind.

Bolnavii cu colecistită acută îşi pot ameliora starea după 1 până la 7 zile cu tratament convenţional care include aspiraţie nasogastrică, administrare de lichide IV, administrarea de antibiotice, substanţe antialgice. Deoarece există riscul crescut de colecistită acută recurentă,majoritatea bolnavilor vor fi supuşi colecistectomiei, care se va face între 24 până la 48 de ore sau, mai rar, la 4 până la 8 săptămâni după un episod acut, fie colecistectomie laparoscopică sau convenţională.

Intervenţia chirurgicală este făcută de urgenţă la bolnavii cu boală avansată sau cu complicaţii, adesea asociată cu infecţii sau septicemie. Colecistostomia, mai degrabă decât colecistectomia, este indicată în cazul bolnavilor cu risc operator mare. Bolnavii cu risc operator normal, şi la care diagnosticul este sigur sunt programaţi pentru colecistectomie în mai puţin de 24 – 48 de ore. Antibioticele sunt folosite la bolnavi cu complicaţii supurative. Tratamentul de expectativă este recomandat bolnavilor cu boală necomplicată care nu au indicaţie chirurgicală sau la cei cu diagnostic neclar.

Mortalitatea prin colicistită acută de 5 până la 10%, este aproape în totalitate dată de bolnavii în vârstă de peste 60 de ani cu boli serioase asociate şi de cei care prezintă complicaţii supurative. Complicaţiile colecistitei acute includ

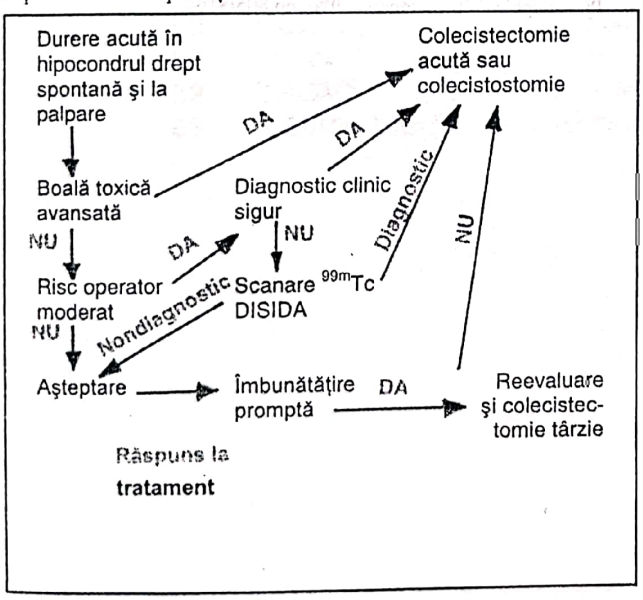


Figura 45-4

Schema de conduită pentru pacienţii cu durere în hipocondrul drept spontan şi la palpare suspecţi de colecistită acută. Această schemă se bazează pe politica unei intervenţii chirurgicale precoce (convenţională sau laparoscopică) la pacienţii potriviţi şi utilizarea colecistostomiei (chirurgical sau percutan) la pacienţii cu risc mic operator.

complicaţiile infecţioase deja citate şi ileus cu calculi biliari (obstrucţie intestinală datorată penetrării unui calcul prin pereţii veziculei biliare şi duodenului în lumenul intestinal).

Coledocolitiaza şi colangita acută

În SUA, majoritatea calculilor din coledoc provin din vezicula biliară; acest lucru se întâmplă la mai mult de 15% din persoanele cu colelitiază . Mai puţin obişnuit, calculii se pot forma de novo în tractul biliar. Calculii coledocului pot fi asimptomatici (30 până la 40 %) sau pot produce colică biliară, icter, colangită, pancreatită sau o combinare a acestora. Efectele hepatice secundare includ ciroza biliară şi abscesele hepatice.

Colangita intermitentă, constând în durere biliară. icter, febră şi frisoane (triada lui Charcot) este manifestarea cea mai obişnuită a coledocolitiazei. Infecţia biliară poate fi medie sau severă, cu colangita supurativă, septicemie şi şoc. Diagnosticul este bazat pe un tablou clinic compatibil, ca şi pe evidenţierea calculilor la examenul radiologic sau endoscopic. Tratamentul include spitalizarea, tratamentul infecţiei, îndepărtarea chirurgicală a calculilor la bolnavi cu veziculă biliară intactă, aceasta se poate face prin colecistectomie şi coledocotomie. Alternativ, sfincterotomia endoscopică şi extragerea calculilor poate fi combinată cu colecistectomia laparoscopică. La bolnavi cu colecistectomie anterioară sau la cei care prezintă risc operator, soluţia este sfincterotomia endoscopică care deschide sfincterul Oddi ce permite trecerea calculilor mai mari de 1 cm.

Cea mai severă formă de colangită, colangita supurativă trece rapid în septicemie gravă. La început, bolnavii pot prezenta doar semne uşoare ale unui obstrucţii biliare, totuşi ei necesită un diagnostic rapid, iar ca tratament –fluide intravenoase, antibiotice şi proceduri de urgenţă (de obicei endoscopic sau percutan) pentru drenarea tractului biliar. Mortalitatea ridicată de 50% pentru această boală, reflectă vârsta pacienţilor general afectaţi, viteza cu care se dezvoltă septicemia şi eşecul frecvent în indentificarea trunchiului biliar ca sursă de septicemie.

Alte boli ale trunchiului biliar

Un număr de alte procese, toate putând prezenta elemente de obstrucţie biliară, icter sau infecţie, pot implica trunchiul biliar. Abordarea în vederea evaluării acestor entităţi este expusă în capitolul 33.

Stricturile biliare benigne, de obicei rezultă în urma intervenţiilor chirurgicale şi pot determina simptome după zile şi ani. Este important un diagnostic timpuriu, deoarece stricturile care obstrucează parţial şi sunt asimptomatice clinic pot produce ciroză biliară secundară. Strictura biliară ar trebui suspectată la oricine prezintă în istoric intervenţii chirurgicale în hipocondrul drept şi nivel persistent crescut al fosfatazei alcaline în ser. Un tip similar de strictură biliară benignă este întâlnit la alcoolici la care porţiunea intrapancreatică a coledocului este compresată de fibroza pancreatică. La mulţi din aceşti bolnavi este suficientă dilataţia pe cale endoscopică cu cateter cu balon putând fi, deasemeni, avute în vedere cura chirurgicală sau un eventual

by-pass.

Colangita sclerogenă este o afecțiune idiopatică nemalignă, nebacteriană constând în îngustarea inflamatorie a canalelor intra şi extra hepatice. Cel mai adesea apare la bărbați, frecvent în asociere cu colita ulceroase. Pacienții se prezintă adesea cu prurit şi icter, însă, se pot întâlni şi creşteri asimptomatice ale fosfatazei alcaline serice. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică sau colangiografia transhepatică percutană evidențiază modificări ale canalelor biliare cu aspect de mărgele. Tratamentul include antibiotice pentru colangită bacteriană, tratament medical al colestazei (acidul usodesoxicolic) ameliorarea drenajului biliar (dacă este prezentă îngustarea dominantă) şi transplantul hepatic.

Anomaliile structurale cum ar fi chisturile de coledoc, boala Caroli (dilatarea sacciformă a canalelor biliare intrahepatice) şi diverticulii duodenali pot determina, de asemenea, obstrucția canalului biliar, adesea cu coledocolitiază secundară. Hemobilia cu obstrucția intermitentă a canalului biliar prin cheaguri de sânge poate fi determinată de leziuni hepatice, neoplasme sau anevrisme arteriale hepatice.

Neoplasmele biliare sunt rare şi includ carcinomul veziculei biliare, adenocarcinomul papilar sau schiros al canalelor biliare, carcinomul ampulei Vater.

Ultimele două neoplasme de obicei se prezintă sub forma icterului nedureros persistent, deşi necroza tumorii şi desprinderea unor fragmente de tumoră pot determina obstrucție intermitentă şi apariția hemoragiilor oculte în materiile fecale.

Carcinomul veziculei biliare, adesea se prezintă ca o boală avansată diseminată, deşi simptomele pot de asemenea semăna cu cele ale colecistitei acute sau cronice sau ale obstrucției canalului biliar. Incidența colangiocarcinomului este crescută la bolnavii cu colangită primară sclerogenă. Rezecția acestui tip de tumori este dificilă sau chiar imposibilă, iar prognosticul sumbru. Pentru bolnavi cu tumori nerezecabile terapia este paliativă, iar pentru cei cu simptome severe datorită obstrucției, protezarea percutană sau endoscopică a trunchiului biliar poate fi de ajutor. Utilizarea largă a metodei în boli benigne a condus la o experiență suficientă pentru a fi o terapie alternativă eficientă. Totuşi tratamentul chirurgical sau by -pass – ul rămân de mare folos .

Bolile motilității tractului biliar nu erau bine cunoscute în trecut. Odată cu folosirea noilor tehnici endoscopice în măsurarea presiunii biliare şi a motilității, s-a demonstrat că un grup mic de bolnavi cu dureri de tip biliar prezintă simptome datorate hipertensiunii, dismotilității şi/sau stenozei sfincterului Oddi, şi în acest grup sfincterotomia endoscopică sau chirurgicală este de valoare.

BIBLIOGRAFIE

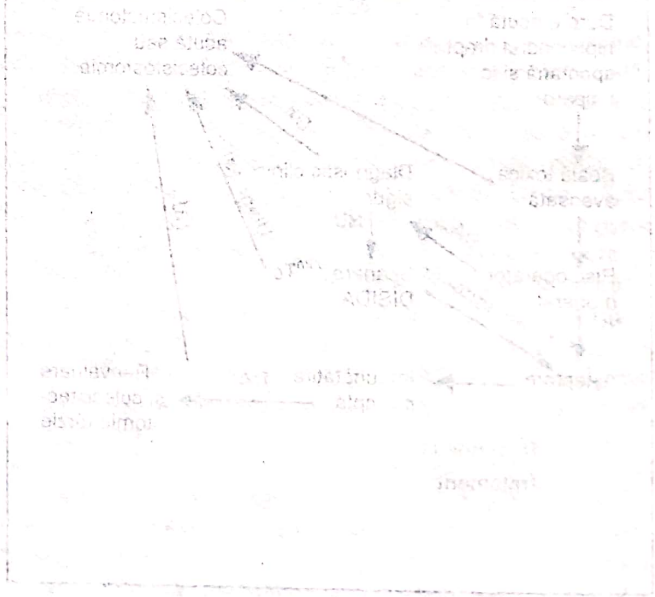
Gracie WA, Ransohoff DF: The antural history of silent gallstones. The innocent gallstone is not a myth. N. Engl J Med 1982; 307:798.

Phillips JO, Wiesner RH, LaRusso NF: Sclerosing cholangitis. In Kirsner JB *eds.(: The Growth of Gastroenterologic Knowledge During the Twentieth Century. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993.

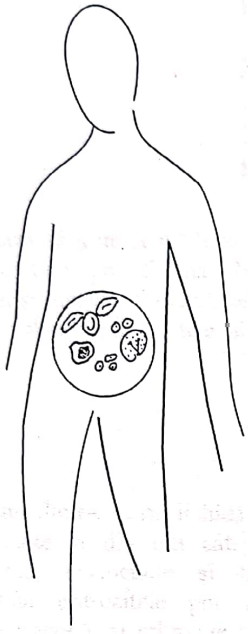
Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al: The antural history of cholelothiasis: The national cooperative gallstone study. Ann Intern Med 1984; 101:171.

Vlahcevic ZR, Heuman DM: Diseases of the gallbladder and bile ducts. In Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 805/816.



Bolile hematologice

Secțiunea VII



46

Sângele şi măduva osoasă

Hematologia studiază sângele şi măduva osoasă, precum şi bolile lor. Aceste boli pot fi mai bine înţelese prin cunoaşterea originii şi funcţiei sângelui, celulelor sanguine şi măduvei osoase şi observând efectele alterării funcţiei lor normale.

SÂNGELE

Sângele este alcătuit dintr-o parte lichidă conţinând o mare varietate de substanţe şi din trei categorii de elemente celulare: eritrocitele, leucocitele şi trombocitele. Prin colorație supravitală eritrocitele pot fi diferenţiate în reticulocite (celule tinere), şi eritrocite mature; morfologia eritrocitelor (mărime şi formă) este importantă pentru evidenţierea anomaliilor. Trombocitele nu sunt divizate morfologic în clase diferite, dar aspectul lor este de asemenea examinat în preparatele colorate pentru detectarea anomaliilor de mărime şi de conţinut.

Leucocitele sunt împărţite în mai multe categorii. Cele mai numeroase sunt neutrofilele, care au nucleu segmentat şi granule roz-cenuşii în citoplasmă. Rudele lor, eozinofilele, prezintă granule mari, roşii, refractile, iar bazofilele au numeroase granule albastru închis. Monocitele au citoplasma bleu-gri şi un nucleu neregulat (reniform). Limfocitele au un nucleu în general rotund şi o cantitate variabilă de citoplasmă albastră, de obicei agranulară.

Numărul fiecăruia din aceste tipuri de celule este foarte bine controlat în condiţii normale. Aceste valori sunt redate în Tab. 46-1.

MĂDUVA OSOASĂ

La adultul normal, celulele sanguine au originea în măduva osoasă dar măduva activă este limitată la câteva arii osoase anume: epifizele oaselor lungi, oasele plate ale pelvisului şi capului, coastele şi corpurile vertebrale. La copil există ţesut medular activ şi în diafiza oaselor lungi, iar la făt şi în splină şi ficat.

Morfologia

Măduva este examinată după obţinerea unui fragment prin aspiraţie sau prin biopsie medulară, de obicei din spina iliacă posterosuperioară. În aspiratul medular, celulele sunt distanţate şi colorate în colorații policrome care permit examinarea detaliată şi clasificarea lor. Biopsia (un fragment intact de măduvă osoasă recoltat cu un ac mare) permite evaluarea structurii măduvei.

Măduva normală conţine precursorii hematopoietici ai granulocitelor (de obicei celulele predominante), ai eritrocitelor (1/3 până la 1/5 din totalul precursorilor granulocitari), câteva limfocite şi plasmocite şi puţini precursori ai trombocitelor (megacarocite). Toate aceste celule reprezintă aproximativ 60% din spaţiul medular, restul măduvei este ocupat de celulele grase şi cantităţi mici de celule suport (vasele sanguine şi fibroblaşti).

Granulocitele

Cel mai imatur precursor granulocitar definit morfologic este mieloblastul. Deoarece are o foarte mare capacitate de replicare, cromatina nucleului său nu este condensată ci este dispersată şi conţine nucleoli. Citoplasma este bogată în ARN şi din aceasta cauză este de un albastru intens; în colorațiile policrome uzuale nu se văd organite. Pe măsura maturării celulei, cromatina nucleului devine mai condensată, nucleolii dispar şi apar organitele celulare citoplasmatice. În cea mai precoce formă diferenţiată, progranulocitul, apar granulele "primare" care sunt puternic bazofile; acestea conţin componente microbicide (defensine, proteine care cresc permeabilitatea, lizozim, mieloperoxidază) şi enzime hidrolitice (proteaze neutre şi acide).

Următorul pas în maturaţie este apariţia unui aparat Golgi proeminent, esenţial în "împachetarea" granulelor secundare definitive. Aparatul Golgi nu se colorează dar poate fi depistat timpuriu, atunci când conţine granule aflate în dezvoltare, ca un glob situat perinuclear. Când se maturează, el dislocă nucleul sau se localizează eventual în concavitatea acestuia. De îndată ce apar granulele specifice (neutrofilice, eozinofilice, bazofilice) celula este clasificată ca mielocit. După ce nucleul îşi condensează cromatina şi îşi modifică forma, celula este numită metamielocit, iar în final, când este format din două segmente separate printr-o punte subţire, este numită neutrofil segmentat. Granulocitele şi bazofilele formează de obicei trei sau patru segmente iar eosinofilele, două.

Maturaţia precursorilor eritrocitelor urmează o

schemă asemănătoare. Cel mai precoce precursor, eritroblastul este foarte asemănător cu mieloblastul, cu excepția faptului că are o concentrație mai mare de ARN în citoplasmă și deci este mult mai albastru. Pe măsura maturării celulei, cromatina nucleară devine foarte condensată și nu se segmentează ci doar se reduce. În citoplasmă nu se găsesc organite; ea conține în schimb hemoglobină, astfel devine tot mai roză, până când celula este complet matură și are aparent aceeași culoare ca eritrocitul. Ultima etapă, eliminarea nucleului, lasă numai o cantitate mică de ARN și alte materiale reziduale. Acestea determină colorarea celulei intr-un albastru palid în colorațiile uzuale (care fixează celula înainte de aplicarea colorantului) sau ca material de culoare albastră în cazul tehnicilor de colorație pentru reticulocite (în care colorantul reacționează cu celula înaintea fixării). Aceste celule care sunt anucleate, dar care conțin resturi în citoplasmă sunt numite reticulocite; ele rămân în măduvă circa două zile, maturația intrasplenică se face în 24 ore, apoi circulă în sângele periferic încă 24 ore, reprezentând 1% din celule.

TABELUL 46-1 Valorile normale ale celulelor sanguine

Tipul celulei	Sexul	Valoare medie	Variația
Hemoglobina	F	14,0 g/dl	12-16 g/dl
	B	15,5 g/dl	13,5-17,5 g/dl
Hematocrit	F	41%	36-46%
	B	47%	41-53%
Nr. reticulocitelor		1% 60.000/mm^3	0,5 - 1,5 % 35.000-85.000/mm^3
Volumul corpuscular mediu (VCM)		89 fl	82 - 98 fl
Nr. trombocitelor		250.000/ mm^3	150.000-400.000/mm^3
Nr. total de leucocite		7400/ mm^3	4500 - 11.000/ mm^3
Neutrofile		59% 4400/ni	1800 - 7700/mm^3
Limfocite		34% 2500/mm^3	1000-4800/mm^3
Monocite		4% 300 /mm^3	
Eozinofile		3% 200/mm^3	
Bazofile		1% 65/mm^3	

Trombocitele

Precursorii trombocitelor, megacariocitele au de asemenea originea în blaștii imaturi. Pe măsură ce se maturează, ei produc cantități mari de citoplasmă care se diferențiază treptat în domenii trombocit-like. Nucleul suferă o endoreduplicare în care el se replică dar nu se divide. Astfel, megacariocitele complet mature pot conține aceeași cantitate de ADN cât 32-64 celule.

Monocitele

Monocitele constituie o populație minoră în măduvă, în condițiile normale prezența lor fiind cu greu observată. Limfocitele își au originea în măduva osoasă dar se dezvoltă și se maturează în alte organe, în marea majoritate a cazurilor.

Ontogeneza celulelor medulare

Homeostazia măduvei este menținută printr-un echilibru delicat între proliferare și diferențiere. Toate celule măduvei sunt derivate din celula stem, care este mai bine definită prin caracteristicile ei decât prin morfologie. (Fig.46-1). Această celulă este capabilă de reproducere dar și de a se diferenția în oricare din elementele măduvei. Proliferarea și diferențierea ei sunt controlate de diverse polipeptide numite citokine (factorul celulelor stem [FCS], factorul stimulator al coloniilor granulocito-macrofagice [FSC - GM], factorul stimulator al coloniilor granulocitare. [FSC - G], interleukina 3 [IL-3], care reacționează cu receptorii specifici de suprafață ai membranei celulare. Aceste citokine pot fi stimulatorii sau inhibitorii, iar prin interacțiunea lor fac posibilă funcționarea normală a măduvei.

Seria limfocitară se diferențiază foarte precoce sub influența unei varietăți de citokine, mai ales [IL - 7]. Aceste celule migrează apoi în timus, splină și ganglionii limfatici, unde sub un control specific, se diferențiază în întreaga gamă

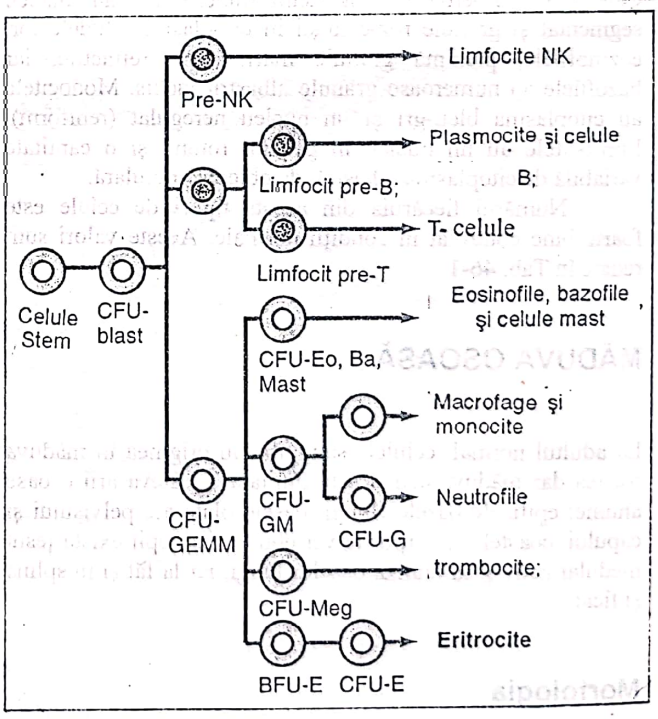


Figura 46-1

Schema dezvoltării celulelor măduvei spinării

de celule a sistemului imun; acest proces este descris în cap. 48.

Celula stem care se va diferenţia în alte elemente ale măduvei este depistată în culturi prin capacitatea ei de a forma colonii mixte, aşa - numitele colonii ale GEMM (granulocite, eritrocite, megacariocite, monocite). Sub influenţa citokinei FSC - GM, seria granulocito-macrofagică se desprinde din seria eritrocitară - megacariocitară. Această serie este mai apoi divizată în granulocite (stimulate de citokine FSC-G) şi monocite-macrofage, fiecare parcurgând o cale proprie de diferenţiere. Seria granulocitară se divide ulterior în neutrofile, eozinofile şi bazofile, înainte ca ele să atingă stadiul final de diferenţiere şi maturaţie. Maturarea seriei macrofag-monocitare se produce separat; diferenţierea în macrofage nu se realizează pentru majoritatea celulelor înainte ca acestea să migreze în situsurile periferice .

Separarea seriilor eritrocitare şi megacariocitare se face precoce sub influenţa a 2 citokine - eritropoietina (EPO) şi (probabil) trombopoietina (TPO).Rata secreţiei de EPO de către rinichi este influenţată de aportul de oxigen către celula senzitivă. Aceasta citokină, care este o glicoproteină cu greutatea moleculară de 35 kD, circulă apoi spre măduvă unde activează receptori specifici ai celulelor ce parcurg diferenţierea spre seria roşie. Această interacţiune determină diferenţierea şi proliferarea mai rapidă a celulelor, crescând astfel producţia de eritrocite .

Probabil că un proces asemănător controlează şi producţia de trombocite. Au fost recent descoperite două citokine, IL- 11 şi TPO, dar nu este clar cum se face controlul secreţiei lor; este posibil ca necesităţi crescute de trombocite să crească eliberarea lor .Rezultatul este creşterea numărului de megacariocite şi deci de trombocite .

BIBLIOGRAFIE

Moore MAC: Clinical implications of positive and negative hematopoietic stem cell regulators. Blood 1991; 78:1.

Wiliams DA: In search of the self-renewing hematopoietic stem cell. Blood cells 1991; 17:296.

47

Bolile celulelor stem

Anomaliile în proliferarea, diferenţierea şi maturaţia celulelor stem au mari implicaţii în bolile sistemului hematopoietic; aceste anomalii sunt capabile să afecteze toate liniile celulare sanguine .

1. Bolile mieloaplastice (mieloaplazice)sunt caracterizate de un deficit de producţie a celulelor medulare; în majoritatea lor celulele produse sunt normale.
2. Bolile mielodisplazice sunt caracterizate printr-o producţie dezorganizată şi ineficientă a celulelor medulare, adesea cu citopenie periferică, celulele produse având frecvent anomalii morfologice şi biochimice.
3. Bolile mieloproliferative - caracterizate prin supraproducţie pe una sau mai multe linii celulare; celulele produse pot de asemenea avea şi caractere displazice, dar acestea sunt de obicei mai puţin evidente ca în bolile mielodisplazice.

Deoarece toate cele trei categorii de boli implică în primul rând celula stem, ele se pot adesea transforma una în cealaltă, iar limita de demarcaţie dintre ele nu este întotdeauna distinctă. Astfel, un bolnav cu anemie aplastică (boală mieloplastică), poate prezenta modificări caracteristice bolilor mielodisplazice. Mai mult, în toate aceste boli, există posibilitatea evoluţiei spre leucemie acută.

BOLILE MIELOAPLAZICE

Bolile mieloaplazice sunt caracterizate prin diminuarea producţiei de celule medulare, ducând la citopenie periferică. Atunci când celula stem este afectată, scade proliferarea tuturor seriilor celulare, ducând la pancitopenie; această situaţie este numită generic "anemie aplastică" deşi este clar că deficienţele majore nu sunt legate de anemie. În alte cazuri, doar o singură serie celulară poate fi afectată din punct de vedere al proliferării, cum e cazul trombocitopeniei amegacariocitare.

Tulburările mieloaplazice se pot datora unei largi varietăţi de cauze. În unele cazuri există o anomalie congenitală a celulei stem. În altele, celulele stem pot suferi o mutaţie care determină diminuarea producţiei. Celula stem poate fi normală, dar proliferarea sau diferenţierea ei pot fi supresate (prin influenţe imune sau toxice) sau pot să nu fie stimulate (prin lipsa unei citokine). Rezultatul clinic este acelaşi - deficienţa celulelor hematopoietice .

Boli mieloaplazice congenitale

Rar, defectele congenitale ale celulei stem pot duce la anemie aplastică. Cel mai cunoscut sindrom este anemia Fanconi, care poate să nu devină aparentă până la maturitate. Este adesea asociată cu alte anomalii: ale pielii, sistemului genitourinar, sistemului musculoscheletal şi este caracterizată de anomalii specifice cromozomiale care pot deveni mai evidente după expunerea la oxidanţi sau medicamente. Par să existe multiple forme, dar toate determină insuficienţă medulară, care este frecvent fatală. Alte sindroame, cum ar fi sindromul Shwachman - Diamond, diskeratoza congenitală şi digeneza reticulară sunt de asemenea asociate cu pancitopenia aplastică dar sunt şi mai rare.

Anemia aplastică dobândita

Insuficienţa primară a proliferării celulelor medulare duce la pancitopenie de diverse grade. Aceasta poate fi secundară unor medicamente care întrerup proliferarea celulară (agenţi chimioterapici) sau iradierii situsurilor de producţie, sau poate fi o condiţie idiopatică dobândită, cu sau fără legătură cu expunerea la unele toxine.

Bazele bolii

Anemia aplastică dobândită poate fi rezultatul unei influenţe toxice externe inhibitorie (medicamente, virusuri) sau a unor cauze incomplet definite (probabil autoimune). În toate cazurile sunt afectate toate liniile celulare ale măduvei .

Substanţele chimice îşi exercită efectul în numeroase moduri, depinzând de structura lor. Medicamentele citotoxice destinate tratamentului bolilor maligne, întrerup de obicei

TABELUL 47-1 Clasificarea bolilor celulei stem

I. Boli mieloaplastice
  A. Congenitale
    1. Fanconi
    2. Altele mai rare
  B. Dobândite
    1. Suprimarea hematopoiezei prin toxine
    2. Idiopatic dobândite.
II. Boli mielodisplazice
  A. Anemia refractară
    1. Cu sideroblaşti
    2. Cu exces de blaşti
    3. În tranziţie spre leucemie
  B. Leucemia cronică mielomonocitică
  C. Mielofibroza (metaplazia mieloidă)
  D. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.
III. Boli mieloproliferative
  A. Policitemia vera
  B. Leucemia cronică mielogenică .
  C. Trombocitemia esenţială.
IV. Leucemia acută
  A. Leucemia acută limfoblastică
  B. Leucemia acută mielocitară
    1. Leucemia acută promielocitară
    2. Alte variante

ciclul celulei sau alterează procesele intracelulare, astfel încât survine moartea celulei; ele produc rar anemie aplastică persistentă, exceptând cazurile în care sunt afectate toate celulele stem. În unele cazuri, toxicitatea compusului pare a se datora unei detoxifieri defectuoase, rezultând produşi intermediari toxici la unii pacienţi.

Funcţia celulelor stem poate fi de asemenea deprimată de anumite virusuri şi în special de virusurile hepatitice non-A, non-B, non-C; în aceste cazuri inhibarea hematopoiezei poate fi de lungă durată.

Anemia aplastică idiopatică dobândită se crede a fi în principal datorată supresiei autoimune a celulelor stem. Dovezile sunt oarecum indirecte (vindecarea după tratament direcţionată împotriva reacţiilor imune şi dovezi ale creşterii activităţii celulei T citotoxice) dar sunt suficiente pentru a le lua în consideraţie atunci când se planifică intervenţia terapeutică.

Date clinice şi de laborator

Anemia aplastică este o boală a adulţilor tineri, cu un vârf de incidenţă la 20-25 ani şi a vârstnicilor, cu un vârf mai puţin amplu, la 60-65 ani. Incidenţa ei populaţională variază de la 1,5 la 15 /1milion; incidenţa crescută este descrisă în ţările Asiei de Est. Femeile şi bărbaţii sunt afectaţi intr-o măsură aproximativ egală; există o slabă predispoziţie familială.

Gradul de severitate poate varia mult, iar prognosticul depinde de acesta. De obicei toate cele trei serii celulare sunt deficitare în sângele periferic, normale ca morfologie, deşi eritrocitele pot fi mari şi pot avea un volum corpuscular mediu crescut (VCM). Numărul de reticulocite este redus, frecvent la valori foarte mici (sub 5000 /mm^3). Măduva este hipoplazică şi poate conţine în principal limfocite. Nu există în general alte anomalii biochimice ale sângelui atâta timp cât evoluţia bolii nu este complicată prin infecţie. De îndată ce diagnosticul a fost stabilit este necesară începerea unui tratament agresiv dacă este vorba de o anemie aplastică severă (AAS), deoarece prognosticul este foarte rezervat la aceşti pacienţi, în lipsa unui tratament eficient.

Tratament

Tratamentul anemiei aplastice include trei componente : tratament substitutiv, imunosupresiv şi transplantul de măduvă osoasă. Tratamentul substitutiv constă în transfuzii eritrocitare sau trombocitare, după cum este cazul, şi în folosirea corespunzătoare a antibioticelor pentru infecţii. Transfuziile ar trebui limitate la pacienţii care sunt candidaţi pentru transplant medular, deoarece ele pot induce alloimunizare şi pot creşte riscul de eşec al transplantului. Mai important este ca transfuziile să nu fie făcute de la potenţialul donator de măduvă. Steroizii adrenocorticali şi androgeni au fost utilizaţi în trecut, dar beneficiul adus de ei este minim.

Tratamentul definitiv al AAS este transplantul măduvei osoase, preferabil de la o rudă cu HLA identic; au fost de asemenea utilizaţi donatori haploidentici şi donatori HLA- identici neînrudiţi, dar cu mai puţin succes. Vârsta este un factor limitativ pentru transplantul medular (pacienţii peste 50 ani nu pot, în general, tolera procedura). Este complicat de infecţii, de boala grefă-contra-gazdă şi de rejetul grefei. Rata medie de succes a transplantului în AAS este de 70%. Imunosupresia, utilizând globulina antitimocitară (ATG) (sau antilimfocitară) (derivată din ser de cal imunizat cu limfocite umane) şi ciclosporina (un agent supresiv al celulelor T) are eficienţă aproximativ egală în tratamentul AAS şi este mai frecvent utilizată când transplantul medular nu este posibil. Acest tratament poate declanşa boala serului. Poate apare recădere, făcând necesară reluarea terapiei. Supravieţuirea medie după acest tratament este de aproximativ 60%. 15 - 30% din bolnavii care se vindecă după tratamentul cu ATG au hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN, vezi mai departe) sau alte forme de mielodisplazie.

BOLILE MIELODISPLAZICE

Bolile mielodisplazice sunt caracterizate prin alterarea proliferării ducând de obicei la citopenie şi la anomalii celulare. Acestea par a fi datorate anomaliilor care afectează celulele stem, din moment ce toate cele trei linii sunt de obicei interesate, uneori una intr-o proporţie mai mare decât alta. Toate pot duce la leucemie acută mieloblastică la unii pacienţi.

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE - (SMD)

Sindroamele mielodisplazice apar de obicei ca o insuficienţă medulară cu dezvoltare lentă, insidioasă, caracterizată prin anemie, trombocitopenie, sau o combinaţie a ambelor.

(SMDS) au fost descoperite de obicei la vârstnici, dar mai recent, au fost diagnosticate la aproape orice vârstă şi par să fie în creştere la grupuri de vârsta tânără mai ales la cei care au fost trataţi cu chimioterapie combinată, radioterapie sau o asociere a celor două. (SMDS) apar în special după tratamentul bolii Hodgkin sau carcinomului ovarian dar pot surveni după orice chimioterapie cu agenţi alkilanţi, inclusiv la bolnavii trataţi cu ciclofosfamidă ca agent imunosupresiv pentru boli cum ar fi lupusul eritematos sistemic, anemia autoimună hemolitică, purpura trombocitopenică autoimună. Tipic, SMDS prezintă simptome progresive şi semne clinice de citopenie (anemie şi trombocitopenie) însoţite de fatigabilitate progresivă, toleranţă la efort scăzută. Examenul obiectiv poate releva paloare, purpură, peteşii iar explorările de laborator evidenţiază anemie şi/sau trombocitopenie. Anemia din (SMDS) este tipic macrocitară cu un volum corpuscular mediu de 100 -110 µl. Frotiul periferic poate evidenţia o populaţie dimorfică de eritrocite, unele normocrome şi normocitare, celelalte anormale. Măduva osoasă este tipic hipercelulară cu depozite crescute de Fe şi precursori eritrocitari anormali, megaloblastoizi cu diseritropoieză. Aspectul hipocelular al măduvei în SMD arata un prognostic nefavorabil. Creşterea formelor mieloide imature poate anunţa o evoluţie mai agresivă şi progresiunea spre leucemie acută.

SMD au fost clasificate pe baze morfologice. Tab.47-2 subliniază trăsăturile clinice majore şi incidenţa relativă a celor cinci tipuri de SMD. Anemia refractară (AR) este tipul cel mai frecvent şi se poate prezenta cu sau fără sideroblaşti inelari (AR sau ARS). Supravieţuirea medie este de aproximativ 3-4 ani. (AR) este adesea asociată cu o anomalie cromozomială specifică, deleţia braţului lung al cromozomului 5, denumită sindrom 5q. Acest grup evoluează rar spre leucemie acută.

Celelalte trei categorii, anemia refractară cu exces de blaşti (AREB), leucemia cronică mielomonocită (LCMM), anemia refractară în tranziţie (AREBIT) au un prognostic mai prost, cu supravieţuire variind de la 1 la 2 ani. Decesul în SMD este de obicei datorat fie insuficienţei medulare, fie evoluţiei spre leucemie acută mieloidă. Leucemia acută derivată din SMD este dificil de tratat şi rar se obţin remisiuni complete .

Tratamentul (SMD) este în primul rând îndreptat spre ameliorarea citopeniilor şi a manifestărilor lor clinice. Transfuziile eritrocitare şi mai rar trombocitare, sunt elementele de bază ale tratamentului. Unii bolnavi cu AR cu sideroblaşti inelari (ARS) răspund la doze mari de piridoxină (vit.B_6). Factorii de creştere, mai ales eritropoietina umană recombinantă (rhu-EPO) pot ameliora anemia la unii pacienţi, iar factorii de creştere mieloizi sau factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G - CSF sau GM - CSF) pot ameliora funcţia medulara şi granulocitopenia la unii bolnavi. Alţi agenţi de maturare nu au avut succes. Chimioterapia, de obicei cu doze mici de citozin arabinozid (Ara-C), a fost utilizată atunci când în măduvă există un număr crescut de blaşti, dar rolul acestui medicament este controversat; mai recent, s-a utilizat cu succes 5 - azacytidina. Transplantul medular ar trebui luat serios în consideraţie atunci când există un donator corespunzător.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este boala dobândită a celulelor stem, care se caracterizează prin hemoliză intravasculară, tromboze venoase cu sediu neobişnuit şi semne de hematopoieză diminuată. Poate apărea la orice vârstă dar mai ales la adulţii tineri şi afectează în mod egal ambele sexe. Este o boală neobişnuită dar nu rară; s-a estimat că incidenţa populaţională este de 1/100.000.

Bazele bolii

HPN este rezultatul mutaţiei somatice unei gene (gena pig-A) de pe cromozomul X al unei celule stem. Produsul genei care lipseşte este necesar biosintezei legăturii de glicozil fosfatidil inositol care este ataşată post-translaţional proteinelor pentru a le ancora de membrana externă a celulei. Din moment ce această ancoră nu poate fi sintetizată în celulele defective, proteinele dependente de ea nu apar pe versantul extern al membranei celulare. Până acum, au fost identificate cel puţin 20 astfel de proteine; lipsa acestora este considerată a sta la baza patogeniei bolii.

TABELUL 47-2 Clasificarea sindroamelor mielodisplazice

Diagnostic (incidenţă relativă)	Caracterizarea bolnavilor	Sângele periferic	Măduva osoasă
Anemia refractară 56%	Bolnavi vârstnici, anemie	Pot avea anomalii morfologic eritrocitare	< 5% blaşti
Anemia refractară cu sideroblaşti inelari (21%)	Vârstnici, anemie	Pot prezenta tablou dimorfic (microcitic / hipocromic şi macrocitic)	Hipercelularitate; coloraţia pt. Fe arată depozite inelare de Fe în jurul nucleului eritrocitar.
AR cu exces de blaşti 10%	Pot prezenta pancitopenie	< 5% blaşti	5- 20 % blaşti
Leucemia cronică mielomonocitară 11%	Similar	Monocitoză absolută < 5% blaşti	5- 20 % blaşti
AR în transformare 1%	Orice vârstă ;simptome recent instalate	> 5% blaşti	20 - 30% blaşti.

Deşi mutaţia apare într-o singură celulă (în majoritatea cazurilor), descendenţii acelei celule pot deveni predominanţi în măduvă şi la mulţi pacienţi pot înlocui aproape complet celulele normale. Nu este clar cum se întâmplă aceasta din moment ce celula stem defectivă nu pare a avea vreun avantaj proliferativ în studiile pe culturi de celule.

Date clinice

Hemoglobinuria este rezultatul hemolizei intravasculare a eritrocitelor anormale. Acestor celule le lipsesc proteinele care inhibă activarea complementului la suprafaţa celulei (CD 55 şi CD 59); astfel o activare minimă a complementului duce la ruptura membranei. Hemoglobinuria este nocturnă, deoarece în timpul nopţii se produce activarea complementului şi este paroxistică deoarece complementul este activat de factori cum ar fi: infecţiile şi stres-ul fizic. Duce la o pierdere masivă de Fe prin urină, astfel că mulţi bolnavi au deficit de fier. Poate determina insuficienţă renală acută dacă este severă şi insuficienţă renală cronică dacă hemoliza se prelungeşte de-a lungul anilor. Mulţi pacienţi, mai ales cei cu mici populaţii de eritrocite anormale (mai puţin de 20-30%) nu au decât rar sau niciodată episoade evidente de hemoglobinurie, dar aproape întotdeauna prezintă hemosiderinurie.

Trombozele venoase apar la aproximativ 40% din bolnavi .Acestea sunt frecvente în venele hepatice, portale, splenice sau splachnice şi pot apărea şi în venele cerebrale. Sunt probabil cauzate de trombocite alterate care agregă şi duc la formarea cheagului .

Toţi bolnavii au semne de hematopoieză diminuată dacă sunt atent evaluaţi. Uneori aceasta este manifestată ca leucopenie sau trombocitopenie izolată. Diminuarea poate fi atât de severă încât să semene cu cea observată în anemia aplastică; poate preceda evoluţia celulelor anormale ale (HPN) sau poate apărea oricând în timpul bolii.

Date de laborator

Datele de laborator sunt acelea ale hemolizei intravasculare (vezi anterior) adesea asociate cu neutropenie şi/sau trombocitopenie. Testele de diagnostic utilizate pentru HPN se bazează clasic pe hemoliza eritrocitelor anormale prin activarea complementului (testul Ham - liza eritrocitelor în ser acidifiat - sau testul apă-sucroză). Diagnosticul poate fi mai precis stabilit prin citometrie de flux cu demonstrarea absenţei proteinelor legate de glucozo - fosfat izomerază (GPI); în acest mod pot fi identificate celulele complet lipsite de proteine (HPN cls.III) şi celulele parţial deficitare (HPN cls.II).

Tratamentul

Singurul tratament definitiv actual disponibil pentru HPN este transplantul de măduvă osoasă de la fraţii HLA identici. Acesta este în general recomandat bolnavilor tineri care au complicaţii ale bolii. Dacă hematopoieza diminuată este problema majoră se poate folosi globulină antitimocitară ca şi în anemia aplastică; poate determina însă o creştere a clonei anormale. Glucocorticoizii pot diminua activarea complementului când sunt administraţi în doze moderate (15 -30 mg/zi la adulţi); acest tratament ar trebui administrat alternativ (o dată la 2 zile) pentru a evita toxicitatea. Steroizii anabolizanti (Danacrin sau fluoximesteronul) pot de asemenea ameliora anemia. Toţi bolnavii (exceptându-i pe cei care primesc transfuzii) trebuie să primească supliment de Fe şi de acid folic.

Prognostic

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o boală cronică, cu supravieţuire foarte variabilă. Tromboza venoasă abdominală, în mod special a venelor hepatice este un indicator serios al unui prognostic sever, ca şi continua diminuare a hematopoiezei. Studiile retrospective sugerează că supravieţuirea medie este de 8 -12 ani, dar mulţi bolnavi supravieţuiesc timp mai îndelungat. La peste jumătate din aceştia, celulele anormale pot să dispară parţial sau complet. Rar, (2-3% din pacienţi) [HPN] evoluează spre leucemie acută.

Mielofibroza

Mielofibroza (numită şi metaplazia mieloidă agnogenică) este caracterizată prin hematopoieză anormală şi înlocuirea măduvei osoase de ţesut fibros, având ca efect perturbarea structurii măduvei care permite trecerea în circulaţie a celulelor imature (tablou periferic leucoeritroblastic) cu devierea hematopoiezei spre splină, ficat şi alte organe. Cauza bolii nu este pe deplin clarificată, dar s-a sugerat că factorul primar este displazia magacariocitelor (adesea foarte evidentă la examenul măduvei osoase), care duce la elaborarea locală de citokine ce iniţiază creşterea ţesutului fibros. Ţesutul fibros al măduvei nu are origine clonală, spre deosebire de celulele sanguine anormale .

Trăsături clinice

Mielofibroza este de obicei o boală cronică a adultului de vârstă medie şi înaintată; poate apărea şi progresa rapid în unele cazuri. Pacientul devine anemic şi frecvent prezintă splenomegalie şi hepatomegalie. Pe măsură ce boala progresează, anemia se agravează şi pot deveni evidente alte citopenii. Splina se măreşte putând deveni masivă; este adesea simptomatică datorită microinfarctelor (determinând dureri în hipocondru stâng sau în umărul stâng sau frecătură splenică) sau,datorită mărimii ei, ducând la saţietate precoce şi disconfort în hemiabdomenul stâng. Anemia este de obicei prezentă şi pot fi observate leucocitoză şi trombocitoză marcate; dacă aceste celule sunt sechestrate intrasplenic poate apare leucopenie şi granulocitopenie. În circulaţia periferică

pot fi observate granulocite şi eritrocite imature iar trombocitele pot fi mari şi cu forme bizare. Măduva osoasă nu poate fi aspirată, dar la biopsie se pot observa fragmente de țesut fibros cu cuiburi de celule hematopoietice. Megacariocitele sunt frecvent numeroase şi adesea bizare ca morfologie cu hiposegmentarea nucleului. Precursorii eritroizi şi granulocitici pot prezenta uneori aspecte megaloblastice .

Prognostic şi tratament

Mielofibroza tinde să evolueze cronic, debilitant, cu o supraviețuire medie de 5-10 ani din momentul diagnosticului. Progresia bolii este sugerată de creşterea ficatului şi splinei ca şi de un număr şi grad mai mare de imaturitate ale celulelor care circulă prin sângele periferic. În puține cazuri, acest proces poate evolua în final către leucemie acută.

Ca şi în alte boli ale celulei stem, cel mai eficient tratament este transplantul de măduvă, această opțiune fiind limitată de vârsta pacientului. Dacă procesul progresează spre o fază proliferativă poate fi folosită o chimioterapie blândă, cum ar fi 6 -mercaptopurina (100 mg/zi). Splenectomia poate fi necesară dacă splina este simptomatică prin mărime, infarcte sau datorită hipersplenismului.

BOLILE MIELOPROLIFERATIVE

A treia categorie a bolilor celulelor stem este caracterizată prin proliferarea excesivă a uneia sau a mai multor linii celulare derivate din celula stem. Dameschеck a introdus termenul de boli mieloproliferative. În toate aceste boli, celulele sunt normal diferențiate (cu excepția leucemiilor acute) dar par a fi scăpat de sub control în privința creşterii. Ca şi în cazul celorlalte boli ale celulelor stem, rezultatul final al defectului poate fi leucemia acută mieloblastă.

Policitemia Vera

Masa eritrocitelor este menținută în mod normal în limite destul de stricte, prin controlul producției de eritropoietină (EPO). Acest control homeostatic dispare atunci când, din motive nu prea bine înțelese, o clonă a celulelor stem produce precursori eritroizi în mod autonom. În culturi celulare din măduvă, acești precursori, spre deosebire de cei normali, cresc în absența aportului de eritropoietină. Proliferarea excesivă a precursorilor eritrocitari duce la creşterea numărului globulelor roşii şi a hematocritului iar producția de eritropoietinei este suprimată.

Date clinice şi de laborator

Policitemia Vera este o boală a vârstnicilor. Se poate manifesta clinic prin pletora feței şi a vaselor superficiale şi prin splenomegalie (prezentă la > 60% din pacienți). Bolnavii pot prezenta ocazional eritromialgia picioarelor şi se pot plânge de prurit generalizat, mai ales după baie. Hematocritul este de obicei > 53% dar este uneori necesar să se determine masa eritrocitară (> 36 ml/kg la bărbați şi 32 ml/kg la femei), deoarece alterările volumului plasmatic pot da valori fals crescute (falsa eritrocitoză de stres) sau fals scăzute ale hematocritului. Eritrocitele pot fi aparent normale dar în caz că este prezent deficitul de fier ele pot fi hipocrome, situație relativ frecventă. Numărul de leucocite este frecvent crescut peste 12.000 /mm^3, iar numărul de trombocite depăşeşte 450.000/ mm^3. Lipseşte hipoxia arterială, cauză frecventă a creşterii fiziologice a masei de eritrocite, diferențiind policiteremia vera de numeroasele cauze de eritrocitoză fiziologică datorate hipoxiei (boli pulmonare, viața la altitudini înalte, sau şunturi cardiace) (Fig. 47-1). Nivelul eritropoietinei plasmatice este de obicei nedetectabil. În plus, fosfataza alcalină leucocitară este adesea crescută în absența infecției iar nivelul seric al vitaminei B12 şi capacitatea de legare a B12 sunt crescute. Alte cauze ale creşterii masei de eritrocite includ secreția nefiziologică a eritropoietinei datorată tumorilor renale sau cerebeloase, hemoglobinopatii datorate legării prea strânse a oxigenului de către hemoglobina anormala şi creşterii carboxihemoglobinei datorită fumatului; nivelul EPO este crescut în aceste cazuri.

Evoluția bolii şi tratamentul

Policitemia Vera este o boală cronică care se complică prin tromboze (frecvent arteriale), care evoluează în final fie către leucemie fie către mielofibroză (policitemia "epuizată"). Intervențiile chirurgicale pot fi periculoase la bolnavii a căror boală nu este controlată. Tratamentul constă din flebotomie pentru a reduce hematocritul, P^{32} şi agenți chimioterapeutici. În cazurile foarte bine studiate, cele mai frecvente cauze de deces au fost trombozele, la pacienții tratați prin flebotomie şi leucemia şi alte neoplazii la cei care au primit agenți alchilanți (clorambucil) sau P^{32}. Mai recent, hidroxiureea, care nu pare să aibă acelaşi efect oncogenic ca agenții alkilați, a fost utilizată cu succes, deşi este oarecum mai dificilă ajustarea dozelor față de celelalte forme de tratament. Astfel, pacienții cu boală neagresivă, blândă, pot fi tratați prin flebotomie, în timp ce pacienții cu număr crescut de trombocite sau cu tendință crescută la tromboză ar trebui tratați cu hidroxiuree atunci când este posibil.

Leucemia granulocitară cronică (LGC)

Este o boală malignă a celulei stem adesea clasificată ca boală mieloproliferativă

Datorită faptului că prezintă trăsături comune cu bolile mieloproliferative, creşterea necontrolată sau expansiunea celulelor stem duce la creşterea numerică a tuturor elementelor medulare în special a celulelor mieloide şi megacariocitelor. LGC a fost prima boală hematologică definită printr-o anomalie cromozomială specifică. Cromozomul Philadelphia [Ph1] este o translocare a brațului lung a cromozomului 22 pe cromozomul 9, translocație care

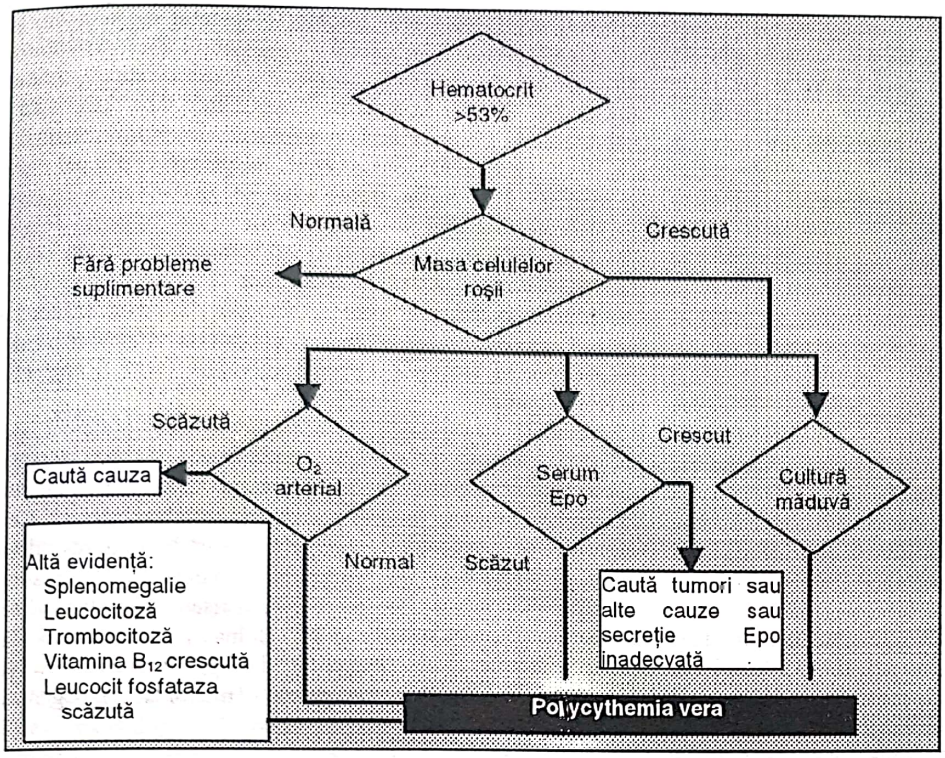


Figura 47-1

Schemă pentru diagnosticul diferenţial al hematocritului mărit. Săgeţile indică studii ulterioare ce trebuiesc făcute.

evidenţiază oncogena c- abl şi regiunea punctului de clivaj (bcr). Produsul acestei translocaţii este o tirozin-kinază [P210] care promovează proliferarea granulocitelor. Cromozomul Ph1 este de obicei evidenţiat prin analize citogenetice standard, dar mai recent şi prin două tehnici foarte sensibile, reacţia lanţului polimerazei (polymerase chain reaction - PCR) şi hibridizarea fluorescentă în situ (FISH).

Leucemia granulocitară cronică apare de obicei la adulţi dar se poate manifesta la orice vârstă. Cauza nu este de obicei cunoscută, deşi expunerea la radiaţii, ca de exemplu după exploziile atomice din Japonia în 1945, a fost asociată cu o incidenţă crescută a LGC.

Această leucemie este adesea o descoperire întâmplătoare, în situaţiile în care se descoperă un număr crescut de leucocite, predominant granulocite şi precursori granulocitari. Iniţial LGC trebuie diferenţiată de reacţia leucemoidă sau de alte boli mieloproliferative; acest lucru este realizat prin evaluarea sângelui periferic, nivel scăzut al fosfatazei alcaline leucocitare (FAL) şi analiza cromozomială anterior descrisă. Trombocitoza este adesea prezentă şi poate fi marcată. .Atunci când trombocitele sunt semnificativ crescute, simptomele iniţiale pot include purpură sau sângerarea mucoaselor. Splina este de obicei mărită şi poate fi observată de către bolnav sau descoperită la examinarea de rutină. Examenul măduvei osoase prezintă de obicei hiperplazie mieloidă cu deviere spre formele mieloide imature, dar fără o creştere semnificativă a formelor blastice. Megacariocitele pot fi crescute, la fel ca şi fibrele reticulinice sau fibroza, iar absenţa fierului din biopsia măduvei osoase poate fi înşelătoare, acesta putând fi evidenţiat la reevaluarea măduvei osoase după tratamentul iniţial. Tabelul 47-3 prezintă diagnosticul diferenţial între LGC, metaplazia mieloidă şi reacţia leucemoidă.

TABELUL 47-3 Diagnosticul diferenţial al leucocitozei

	Mielofibroza cu metaplazie mieloidă	Leucemia cronică	Reacţia leucemoidă
Leucocite	De obicei peste 100 000 /mm^{3}cu forme mieloide imature	Poate fi 100.000/mm^3 cu forme mieloide imature	Rar > 100.000/mm^3; promielocitele sau blaştii sunt rari.
Morfologia eritrocit	Hematii nucleate şi celule în "picătură"	Ocazional hematii nucleate	De obicei normale
Fosfataza alcalină leucocitară (scorul LAP)	Normală sau crescută	Scăzută (< 20)	Crescută
Măduva osoasă	De obicei "uscată" cu fibroză	Panhipercelulară	Hiperplazie mielodiă
Cromozomul Philadelphia	Absent	Prezent (aprox. 90% din cazuri)	Absent

Tratamentul inițial vizează descreșterea numărului de leucocite din sângele periferic și reducerea splenomegaliei. În trecut se folosea busulfanul (agent alkilant), dar mai recent se administrează un antimetabolit, hidroxiureea (inhibitor al ribonucleotid reductazei) ca tratament reducător inițial. Alpha interferonul a dobândit un important rol în tratamentul LGC. Alpha interferonul, singur sau combinat cu citozin-arabinozida administrat subcutanat sau intravenos, poate scădea numărul celulelor Ph^1 pozitive din măduva osoasă și îmbogăți clonele celulare normale, prezente de obicei în momentul diagnosticării bolii. Pentru a obține un răspuns adecvat poate fi nevoie de tratament pe termen lung cu interferon. Efectele adverse ale alpha - interferonului includ febră, stare de rău, anorexie, scădere ponderală, simptome pseudogripale; ele pot limita utilizarea lui la unii pacienți.

Transplantul de măduvă osoasă reprezintă singurul mijloc potențial curativ în tratamentul LGC. Transplantul allogenic este cel mai frecvent, dar necesită donator înrudit, HLA compatibil. Recent, s-a aplicat transplantul de la donor compatibil neînrudit, dar cu o toxicitate crescută datorită reacției grefă-contra-gazdă .

Majoritatea bolnavilor LGC se prezintă în faza "cronică" a bolii care de obicei durează intre 3-5 ani dar poate fi considerabil mai lungă sau mai scurtă. Factorii de prognostic nefavorabil includ vârsta avansată, bazofilia, trombocitoza severă, sau mai mult de o anomalie cromozomială, incluzând multiplii cromozomi Ph^1 sau alte rupturi cromozomiale sau translocații. Aceste anomalii cromozomiale pot anunța apariția fazei accelerate în timpul căreia numărul leucocitelor și splenomegalia devin mai dificil de controlat și bolnavii ar putea necesita transfuzii de masă eritrocitară, sau alte produse din sânge .Atât trombocitopenia cit și trombocitoza marcată pot anunța faza accelerată; frecvent apar și febră, slăbiciune marcată, creșterea dimensiunilor splinei, disconfort abdominal. Criza blastică a bolii reprezintă o veritabilă leucemie acută având de obicei fenotip mieloid, în timp ce aproximativ 20% din cazuri pot avea markeri și imunofenotip limfoid - transferaza deoxinucleotidil terminală (Tdt), putând răspunde la tratamentul tradițional al leucemiilor limfoide, cu vincristină și prednison. Tratamentul crizei blastice este dificil și nesatisfăcător chiar în cazul tratamentului agresiv cu medicamente și scheme similare celor pentru leucemia acută mieloidă. De obicei, criza blastică determină decesul în 3- 6 luni de la apariție.

Trombocitemia esențială

Cea mai puțin frecventă boală din cadrul afecțiunilor mieloproliferative este cea caracterizată printr-un număr crescut de trombocite. Ca și și policitemia Vera, este o boală a vârstei mijlocii și a vârstnicilor și este datorată unei creșterii clonale a celulelor stem care produc în exces megacariocite. Manifestările clinice sunt în principal datorate trombozelor în vasele mari sau mici. Tromboza vaselor mici poate duce la gangrena vârfurilor degetelor de la mâini și picioare și, mai sever, la simptome neurologice. Tromboza vaselor mari determină accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, tromboembolism venos. În plus, pot apare hemoragii, în primul rând la nivelul tractului gastrointestinal .

Diagnosticul este stabilit în primul rând pe baza numărului crescut de trombocite (> 600.000/mm^3), care persistă peste 2 luni, în absența altor cauze (infecție, deficit de fier, inflamație, neoplazii nehematologice, alte boli mieloprolierative). Trombocitele pot fi anormale și la o examinare atentă pot avea și funcție deficitară. Măduva osoasă este de obicei celulară și conține un număr mare de megacariocite, care pot prezenta anomalii. Poate fi prezentă splenomegalia .

Rata complicațiilor trombotice este suficient de ridicată pentru a impune tratamentul la majoritatea pacienților. La pacienții cu simptome cerebrale, numărul trombocitelor poate fi rapid scăzut prin trombocitofereză. Cel mai utilizat agent chimioterapeutic este hidroxiurea, deși studii cu analgeride, agent inhibitor al megacariocitelor, s-au dovedit încununate de succes. Cu riscul evoluției către leucemie, poate fi utilizat și P^{32}. Bolnavii cu această boală progresează rar spre leucemie dar pot prezenta, ca și complicație tardivă, metaplazia mieloidă agnogenică (mielofibroză).

LEUCEMIA ACUTĂ

Leucemiile acute sunt caracterizate prin celulele lor de origine și sunt împărțite în două mari categorii: leucemia acută limfoblastică (LAL) și leucemia acută mieloblastică (LAM). Amândouă pot apărea la orice vârstă, dar (LAL) este în primul rând o boală a copiilor reprezentând > 90% din leucemiile acute la acest grup de vârstă. LAM este tipul predominant de leucemie acută la adulți, reprezentând cel puțin 80% din leucemiile acute ale grupului de vârstă de peste 20 ani. Este importantă diferențierea LAL de LAM. Amândouă necesita chimioterapie agresivă, adesea pe termen lung, dar medicamentele și schemele de tratament diferă foarte mult.

În mod tradițional, diagnosticul este inițial suspectat prin evaluarea morfologică a sângelui periferic, a aspiratului medular și a biopsiei medulare. (Tab. 47-4) și apoi poate fi confirmat prin colorații histochimice și imunofenotiparea markerilor de suprafața și citoplasmatici. Mai recent, studiile cromozomiale au dobândit un rol mai important în caracterizarea leucemiilor acute putând fi importante și în stabilirea prognosticului și a tratamentului. De exemplu LAL cu cromozom Ph^1 pozitiv are o evoluție mai virulentă decât alte (LAL) și poate fi tratată mai agresiv inclusiv prin transplant medular precoce. Pe de altă parte, leucemiile mieloide prezentând anomalii cromozomiale de tipul t(8-21), translocației t(15,17) și inversiunii -16, au evoluție favorabilă. Datorită heterogenității întâlnite în largul spectru al leucemiilor (LAM și LAL), un grup american, francez și

TABELUL 47-4 **Date de laborator utile pentru diferenţierea leucemiei acute mieloblastice (LAM) de leucemia acută limfoblastică (LAL).**

	LAM	LAL
1. Morfologia blaştilor leucemici	Granule citoplasmatice; pot fi prezente bastonaşe Auer * Nucleoli multipli	Citoplasma agranulară, bazofilică Nucleu regulat, plisat cu un singur nucleol proeminent
	Subclasificare M_1-M_7 după FAB (vezi tabel 47-5)	Subclasificare L_1-L_3 după FAB
2. Histochimie	Mieloperoxidazo- pozitivi	Mieloperozidozo -negativi; PAS - pozitivi.
3. Markeri citoplasmici	-	Transferaza dezoxinucleotidil terminală (Tdt) pozitivă
4. Markeri de suprafaţă (% din cazuri)	-	Markerii cel B (5%)) Markerii cel. T (15-20%) CD 2, 3, sau 5 CALLA (50 - 65%) : CD-10
5. Anomalii citogenetice şi oncogenetice	M3 : t (15; 17) genă anormală a receptorului acidului retinoic M5 : t (9,11)	L3: t (8,14), C-*myc* anormală unele LAL :Ph 1 bcr : *abl* gena de fuziune i.

*bastonaşele Auer - conglomerate lineare ale granulelor citoplasmice care se colorează roz în coloraţia Wright.
CALLA - antigen comun al leucemiei acute limfoblastice; FAB - sistemul clasificării franceze - americane - engleze; PAS - acidul periodic Schiff

englez (FAB) a subdivizat aceste leucemii, în principal pe baze morfologice (Tabelul 47 - 5). În rândul leucemiilor mieloblastice, subtipurile morfologice pot fi relativ distincte şi se pot corela clinic cu evoluţia şi prognosticul. Acestea pot fi de asemenea caracterizate prin anomaliile cromozomiale descrise anterior. De exemplu, leucemia promielocitară acută (M3) poate fi asociată cu fenomene hemoragipare datorită coagulări intravasculare diseminate (CID) şi de asemenea caracterizată de prezenţa translocării t(15,17) descrisa anterior. Alte subtipuri morfologice asociate cu anomalii cromozomiale specifice, includ (M2) cu t(8 -21) şi inversiunea 16 (inv 16) cu un subtip (M4) caracterizat prin eozinofile anormale.

Leucemia monocitară acută (M 5) poate fi asociată clinic cu hipertrofia gingivală, infiltrarea pielii cu celule leucemice şi ocazional cu adenopatii. Dintre leucemiile limfoblastice, subtipul (L1) este găsit predominant la copii şi (L2) la adulţi. Subtipul (3) (analog cu limfomul Burkitt) poate avea un prognostic prost dacă nu e tratat foarte agresiv.

Diagnosticul leucemiei acute este rar dificil deşi separarea LAL de LAM poate necesita tehnici sofisticate, descrise anterior. Simptomele prezente pot fi discrete, legate de citopenii (anemie şi trombocitopenie), determinând astenie, stare proastă, sângerări şi infecţii. Aceste simptome sunt specific legate, respectiv, de deficitele de eritrocite, trombocite, sau leucocite. Cel mai adesea aceste deficienţe sunt datorate infiltrării măduvei osoase cu celule maligne care împiedică funcţia medulară normală. Aspiratul medular şi biopsia împreună cu o caracterizare completă a celulelor leucemice după morfologie, coloraţii histochimice, imunofenotipare şi analiza cromozomială, sunt necesare pentru stabilirea unui plan terapeutic adecvat. Tratamentul de susţinere, constând în transfuzii de masă eritrocitară sau trombocitară, hidratare, tratament agresiv cu antibiotice în infecţii şi administrarea de allopurinol pentru a preveni hiperuricemia şi afectarea renală, trebuie imediat început.

Diagnosticul de leucemie acută (fie LAL sau LAM) trebuie considerat o urgenţă medicală. Dacă numărul de leucocite din sânge este > 100.000/ mm ^{3}, există un mare risc de leucostază (descrisă ca obstrucţie a vaselor mici sanguine prin blaşti rigizi). Trebuie iniţiată imediat leucofereza, precum şi chimioterapia specifică .

Tratamentul specific al leucemiei acute constă în primul rând în chimioterapie agresivă. Scopul tratamentului este distrugerea celulele leucemice şi obţinerea unei remisiuni complete, în timpul căreia în sângele periferic şi în măduvă să nu mai poată fi evidenţiate celule leucemice, prin nici una din tehnicile accesibile. Pentru îndeplinirea acestui scop sunt necesare multiple cure de chimioterapie (in LAM) şi frecvent chimioterapie prelungită pe o durata de 2- 3 ani, în LAL.

Chemioterapia iniţială este de obicei numită de „inducţie" şi are scopul de a induce remisiunea completă. În (LAM), medicamentele indicate includ citozin - arabinozida,

TABELUL 47-5 **Clasificarea franceză-americană-engleză a leucemiei acute**

Leucemia acută mielocitară

M_1 - leucemia acută mielocitară fără diferenţiere
M_2 - leucemia acută mielocitară cu diferenţieri (predominant mieloblaste şi promielocite)
M_3 - Leucemia acută promielocitică
M_4 - Leucemia acută mielomonocitară
M_5 - Leucemia acută monocitară
M_6 - Eritroleucemia
M_7 -Leucemia megacariocitică

Leucemia acută limfocitară

L_1 - predominant celule "mici" (de două ori mărimea limfocitelor normale); populaţie omogenă; variantă întâlnită la copil
L_2 - mai mari ca L_1; populaţie mai heterogenă; variantă întâlnită la adulţi.
L_3 - celule mari "Burkitt - like" citoplasmă abundentă, vacuolară

administrată de obicei sub forma perfuzabilă timp de 7 zile sau în doze mult mai mari la fiecare 12 h timp de 6 zile în asociere cu un alt citostatic, de obicei o antraciclină cum ar fi daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona, ultima fiind administrată timp de 3 zile în cura inițială. Chimioterapia de inducție pentru LAM produce remisiuni complete la aproximativ 75% din bolnavii sub 60 de ani și la aproximativ 50%. la bolnavii peste 60 ani. Remisiuni complete prelungite pot apare la bolnavi tineri; ele sunt mai rar întâlnite la vârstnici, chiar daca s-au utilizat chimioterapii comparabile .

Chimioterapia administrată imediat după inducția remisiunii complete este numită chimioterapie de consolidare și poate folosi aceleași medicamente care au fost utilizate pentru obținerea remisiunii, frecvent fie ca monoterapie cu citozin-arabinozid, fie cu o combinație de citostatice. În LAM, necesitatea chemoterapiei de consolidare este bine stabilită, deși nu a fost unanim acceptată o anumită schemă. În LMA nu este de obicei necesară chimioterapia de întreținere și profilaxia sistemului nervos central, însă în LAL acestea au o importanță vitală. Supraviețuirea pe termen lung în remisiune este de peste 30% la bolnavii tineri tratați prin mijloace convenționale și intr-o proporție similară la bolnavii care beneficiază de transplant medular alogenic sau autolog. Deși potențial curativ, transplantul alogenic necesită un donator înrudit corespunzător, ceea ce limitează accesibilitatea bolnavilor la acest mijloc terapeutic.

Tratamentul LAL necesită de asemenea chimioterapie prelungită. Inducția inițială se realizează de obicei cu mai mulți agenți incluzând vincristina, prednisonul, daunorubicina, ciclofosfamida și L-asparaginaza. La copii, peste 90% din pacienți intră în remisiune completă, și un procent crescând de bolnavi supraviețuiesc în remisiune completa la 5 ani după inducția inițială. Această realizare necesită perseverență și chimioterapie de menținere agresivă și îndelungată, până la 2-3 ani, precum și profilaxia precoce a sistemului nervos central prin chimioterapie intrarahidiană cu sau fără iradiere cerebrală totală.

Tratamentul leucemiei premielocitare acute este individualizat .Include utilizarea acidului transretinoic integral (ATRA), un derivat al vitaminei A, care se leagă de receptorul acidului retinoic (RAR), o parte din translocația t(15,17). La majoritatea pacienților, acesta oprește procesul de coagulare intravasculară diseminată și poate conduce la maturarea clonei leucemice în granulocite "normale". Tratamentul cu acid retinoic integral se poate complica prin apariția așa numitului sindrom "ATRA", caracterizat de leucocitoză, serozită, și leucostază pulmonară .Acest sindrom necesită tratament agresiv cu corticosteroizi, hidroxiuree, leucofereza sau inițierea chimioterapiei. După remisiunea inițială obținută cu ATRA este necesară consolidare prin chimioterapie convențională.

BIBLIOGRAFIE

Boultwood J, Lewis S, Wainscoat JS: The 5 q-syndrome. Blood 1994; 84:3253.

Franzman C, Bennett JM: Classification of acute leukemias. Contemp Oncol 1992; June:46.

Linker CA: Treatment of acute leukemia în adults. Curr Opin Oncol 1992; 4:53.

Rosse WF, Ware RJ: the molecular biology of paroxismal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1995; 86:3277-3286.

Schiffer CA, Lee EJ: Approaches to the therapy of relapsed acute myeloid leukemia. Oncology 1989; 3:23.

Warrell RP Jr, Dethe H, Wang ZY, Degos L: Acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 1993; 329:177.

Warrell RP Jr, Frankel SR, Miller WH, et al: Differentiation therapz of acute promyelocytic leukemia with trerinoin (all-trans retinoic acid). N Engl J Med 1991; 324:1385.

48

Bolile limfocitelor

ONTOLOGIA LIMFOCITELOR

Limfocitele sunt derivate din celulele stem hematopoietice; un precursor al acestora se diferenţiază din precursorul din care vor lua naştere celulele mieloide (vezi capitolul 46). Din acest precursor derivă trei linii celulare: celulele B, celulele T şi celulele "natural killer" (NK). Aceste etape de diferenţiere sunt dirijate într-un mod foarte complex de citokine şi de interacţiuni celulare.

Limfocitele B

Limfocitele B sunt celule care se vor diferenţia în final în plasmocite, celule producătoare de anticorpi, după ce parcurg însă mai multe etape începând cu limfocitul pre-B, celula B şi apoi plasmocitul. Celulele aflate în fiecare din aceste etape de diferenţiere pot fi identificate după anumite particularităţi:

1. Genele imunoglobulinelor suferă rearanjări care vor permite exprimarea şi secreţia de imunoglobuline.
2. Markerii celulari de suprafaţă, care pot fi detectaţi cu ajutorul anticorpilor monoclonali (aceşti markeri sunt în mod cert molecule funcţionale, dar adesea funcţia lor nu este cunoscută).

Aceste etape sunt reproduse în celulele variatelor neoplasme limfocitice (Fig.48-1).

Etapa finală constă în diferenţierea în plasmocite, sub influenţa externă a celulelor T. Plasmocitele pierd mulţi din markerii de suprafaţă şi sunt caracterizate prin producţia masivă de imunoglobuline - anticorpi comandată de rearanjarea genelor imunoglobulinelor. Această producţie este demonstrată prin creşterea aparatului Golgi, care dislocă nucleul şi de citoplasma colorată intr-un albastru intens datorită generării de ARN_m.

Limfocitele T

Limfocitele T (numite astfel deoarece timusul joacă un rol important în dezvoltarea lor), îndeplinesc numeroase funcţii reglatorii şi efectorii în cadrul sistemului imun. Ontogeneza lor este complet diferită de a celulelor B.

Celulele care vor deveni limfocite T dobândesc un antigen CD7, care este păstrat în cursul dezvoltării lor. Aceste celule migrează din măduva osoasă în cortexul timusului, unde parcurg o serie de modificări dirijate de celulele timice şi de o serie de citokine (fig.48-2)

Pe măsura migrării lor către zona medulară a timusului, limfocitele primesc markeri de suprafaţă CD4 şi CD8 şi încep să sintetizeze receptorul celulei T. Acest receptor, crucial pentru multe din funcţiile celulei T, este compus dintr-un heterodimer, α β fiind combinaţia cea mai frecventă. Fiecare din componentele acestui complex aparţin superfamiliei imunoglobulinelor şi, ca şi genele imunoglobulinelor, ele trebuie să parcurgă o serie de rearanjări ale ADN-ului, care le conferă un grad de diferenţiere. Aceste celule dobândesc complexul CD3 şi molecule CD4 şi CD8. Pe măsură ce trec prin timus, multe celule sunt distruse prin apoptoză sau moarte celulară programată, iniţiată de autoantigene prezentate celulelor T de către celulele epiteliale ale timusului; apare astfel selecţia clonală care permite ca numai acele celule T care poartă receptori care recunosc non-selful să poată supravieţui. Pe măsură ce celulele se maturizează, ele pierd moleculele de suprafaţă fie CD 4 fie CD 8; molecula rămasă are o mare influenţă asupra interacţiunilor celulei şi funcţiilor sale. CD4+ servesc în general ca celule "helper", în timp ce celulele CD8+ au în general funcţie supresoare.

Celulele NK

O a treia categorie a limfocitelor evoluează ca celule care nu posedă molecule de suprafaţă definitorii pentru limfocite B sau T şi ale căror gene imunoglobulinice şi TCR nu parcurg procese de rearanjare. Aceste celule sunt capabile să distrugă alte celule, fără a utiliza molecule Ig-like, de aici şi denumirea de "natural killer". Sunt caracterizate din punct de vedere morfologic prin dimensiuni mai mari, au citoplasma abundentă, care conţine granule mari azurofile; sunt uneori numite limfocite mari granulare (LMG). Ceea ce permite departajarea limfocitelor NK, chiar intre celulele LMG este prezenţa antigenului CD56 (ca izoformă a moleculei de adeziune neurală N-CHM) şi a CD16, cel de-al treilea tip de receptor Fc (FcR III), care este de asemenea prezent şi pe granulocite sau macrofage.

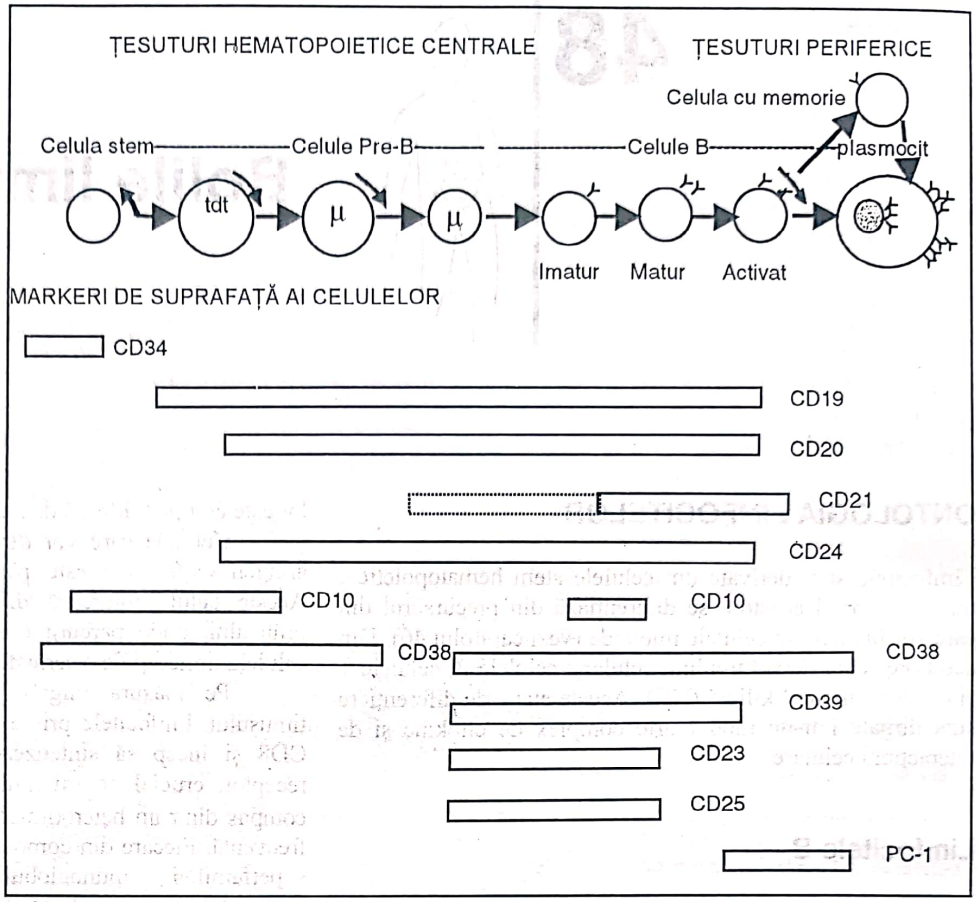


Figura 48-1

Maturația limfocitelor B. În schema de sus sunt descrise modificările producției de imunoglobuline și maturației. În schema de jos sunt prezente apariția și dispariția markerilor de suprafață.

LOCALIZAREA LIMFOCITELOR

Limfocitele sunt prezente în mod normal în câteva țesuturi incluzând ganglionii limfatici, arii limfoide ale tractului gastrointestinal, splină și sânge. Varietățile de limfocite variază în funcție de localizare.

Ganglionii limfatici

Structura ganglionului limfatic normal este prezentată în Fig.48-3 Componentele majore sunt foliculii, care sunt alcătuiți dintr-un centru germinativ și o zonă de manta; aceștia sunt dispuși în cortexul organului. Foliculii conțin în principal celule B cu origine policlonală; conțin celule care poartă lanțuri ușoare κ sau λ. Celulele zonei de manta sunt cava mai puțin dezvoltate și poartă pe suprafața lor lanțuri δ și μ .

Celulele T sunt situate în restul ganglionului limfatic. În ariile paracorticale, proporția celulelor CD 4 :CD 8 este de aproximativ 3:1 până la 4:1, aceeași ca și în sângele periferic. în centrii germinativi se găsesc puține celule T, care au în principal un fenotip CD8.

Organele limfoide asociate mucoaselor (tonsilele faringiene și plăcile Peyer) sunt organizate asemănător ganglionilor limfatici, exceptând faptul că aici nu există canale limfatice aferente care să aducă antigenele către celulele reactive. În schimb antigenele penetrează mucoasa și vin în contact direct cu zonele reactive .Alcătuirea foliculilor și zonelor interfoliculare nu este diferită de cea observată în ganglionii limfatici.

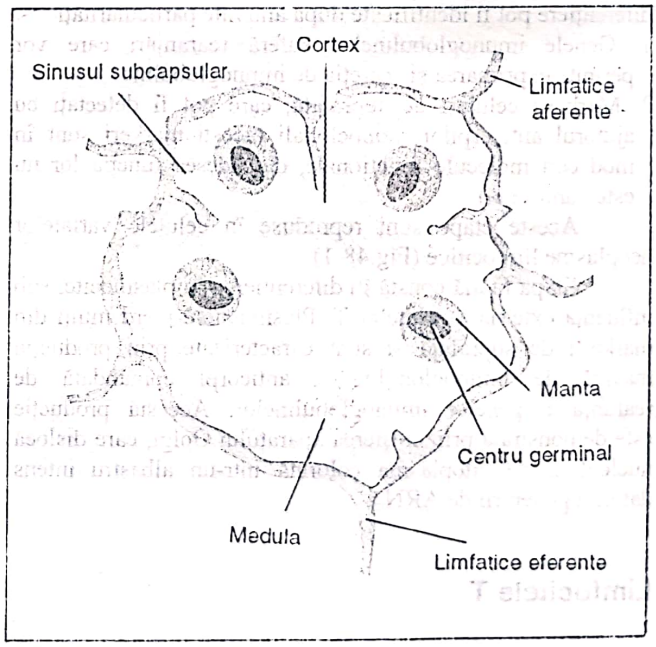


Figura 48-2

Structura ganglionului limfatic normal. Aria corticală conține folicuiii, care cuprind un centru germinativ și o zonă de manta. Zona medulara conține un complex de canale care conduc la limfaticele eferente.

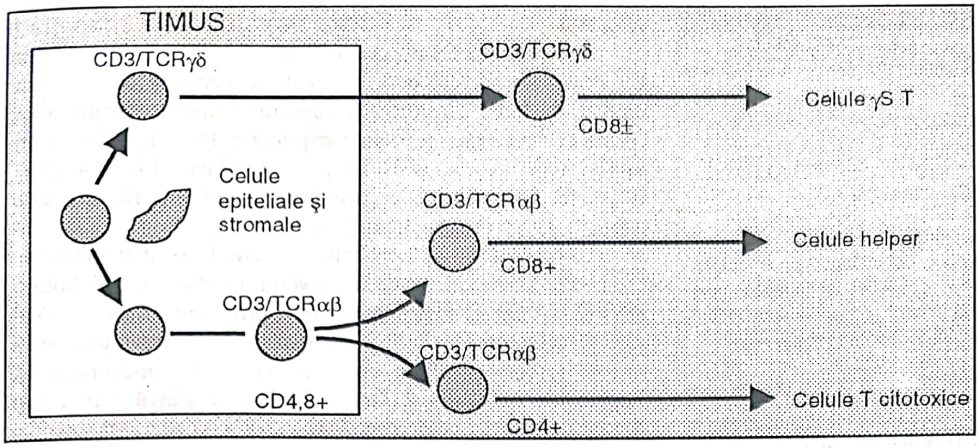


Figura 48-3

Maturitatea limfocitelor T are loc în timus şi implică schimbări ai markerilor de suprafaţă.

Splina

Distribuţia limfocitelor în splină este foarte asemănătoare celei din ganglionii limfatici. Foliculii conţin în cea mai mare parte celulele B. Celulele din scuturile periarteriolare sunt în principiu celule T -CD 4.

Sângele periferic

Limfocitele reprezintă 20-40% din celulele sanguine circulante; această proporţie este mai mare la copiii mici. Majoritatea sunt limfocite mici, "în repaus". În jur de 80-85% sunt celule T ; 75 - 80% din acestea sunt CD 4, restul celule CD 8. Aceste celule sunt policlonale, fapt apreciat după rearanjarea receptorului celulei T. Celulele B reprezintă 15% din limfocitele circulante şi sunt de asemenea policlonale după cum a fost demonstrat de expresia lanţurilor κλ pe imunoglobulinele de suprafaţă şi de diversitatea rearanjărilor lanţurilor de imunoglobuline.

BOLILE SISTEMULUI LIMFATIC

Bolile congenitale

Există o serie de defecte congenitale ale limfocitelor care determină imunodepresie. Acestea sunt descrise în capitolul 109.

Bolile infecţioase

Limfocitele joacă un rol major în orice răspuns antiinfecţios. Acest lucru se observă uneori printr-o creştere a numărului de limfocite din sângele periferic în cazul bolilor virale (rubeola, hepatita, varicela, si mononucleoza) sau anumitor boli bacteriene (pertusis, bruceloză şi unele forme de sifilis). Răspunsul este întotdeauna policlonal. Adenopatiile, fie localizate, fie generalizate, pot să însoţească infecţia ca parte a răspunsului imun la invazie. Aceasta poate duce la creşterea marcată a volumului ganglionilor limfatici în infecţiile locale; aceşti ganglioni vor avea o arhitectonică activă dar normală. Microorganismul poate invada direct ganglionul limfatic, cum este cazul în tuberculoza şi în infecţiile fungice; biopsia ganglionară este de mare valoare pentru diagnosticul acestor boli.

Bolile neoplazice

Leucemia limfatică cronică

Leucemia limfatică cronică (LLC) este o boală malignă limfoproliferativă caracterizată prin acumularea de limfocite mici. (LLC) este cea mai frecventa formă de leucemie şi deşi poate apare la orice vârstă, în peste 90% din cazuri apare la pacienţi de peste 50 ani. Boala este de 2 ori mai frecventă la bărbaţi decât la femei şi este mai comună la albi decât la negri.

Diagnosticul (LLC) este adesea suspicionat sau descoperit întâmplător când pe o hemogramă completă se evidenţiază leucocitoza datorată în principal creşterii numărului de limfocite mici. Frecvent, o reevaluare a hemogramelor efectuate anterior indică faptul că limfocitoza era prezentă de mai mulţi ani. Diagnosticul de LLC se bazează pe prezenţa a cel puţin 15000 limfocite/mm^3 în sângele periferic şi a unei proporţii de cel puţin 40% limfocite din totalul celulelor din măduva osoasă De obicei aceste celule sunt limfocite mici şi "bine diferenţiate" şi acelaşi tip de celule este prezent şi în ganglionii limfatici măriţi sau în splină. Adenopatiile şi/sau splenomegalia sunt prezente în mod obişnuit în momentul descoperirii bolii şi pot creşte pe măsură ce boala progresează. Celulele din LLC pot avea o slabă imunocompetenţă, manifestată prin hipogamaglobulinemie, creşterea riscului de infecţii sau prin prezenţa unor fenomene autoimune cum sunt anemia hemolitică autoimună (AHAI)(test Coombs pozitiv), purpura trombocitopenică imună (PTI), sau, mai rar, granulocitopenia imună. A fost consemnată şi prezenţa aplaziei eritrocitare pure la debutul LLC, însă este neobişnuită .Tabelul 48-1 subliniază câteva din tulburările imune asociate cu LLC.

TABELUL 48-1 Bolile imune ale LLC

Producția de autoanticorpi

Anemia hemolitică autoimună
- Testul Coombs pozitiv la 20 - 30% din pacienți cu (LLC)
- Hemoliza este rară
- De obicei răspunde la corticoizi

Purpura trombocitopenică autoimună
- Trombocitopenia poate apare și datorită înlocuirii măduvei osoase de către celulele leucemice sau sechestrării splenice.
- De obicei răspunde la corticoizi.

Tulburări ale sintezei de imunoglobuline

Gamopatie monoclonală
- Vârf monoclonal prezent la 10% din pacienții cu (LLC) - IgG sau IgM

Hipogammaglobulinemie
- Prezentă la majoritatea cazurilor mai ales stadiile III și IV.
- Duce la o susceptibilitate crescută la infecții bacteriene

Leucemia limfocitară cronică este o proliferare clonală, de obicei a limfocitelor B; această clonalitate este demonstrată de rearanjarea genelor imunoglobulinelor, de prezența unui singur lanț ușor (κλ) precum și de prezența markerilor imunologici caracteristici ai limfocitului B, incluzând CD19, CD20 și prezența CD5. Limfocitele din LLC pot exprima și alte antigene incluzând Ia, receptorul C3 și receptorul pentru porțiunea Fc a imunoglobulinelor. Celulele B au răspuns deficitar la mitogeni.

Ocazional, (LLC) aparent "tipice" pot deriva din limfocitele T. Clonalitatea lor este confirmată prin imunofenotipare. LLC cu celule T au un prognostic mai nefavorabil comparativ cu cele cu celule B și au mai frecvent atingere cutanată.

O formă mai virulentă a (LLC) cu celule T este asociată cu infecția cu virusul uman al leucemiei cu celule T (HTLV-1). HTLV-1 poate fi dobândit prin transfuzii sanguine în SUA deși inițial prezența sa a fost demonstrată la o populație rurală din Kyushu, Japonia.. Această boală poate să se manifeste prin hipocalcemie, cu leziuni litice osoase și debilitare severă. Poate fi rapid progresivă. Terapia cu agenți alkilanți sau cu alte forme mai agresive de tratament este rar eficientă.

TABELUL 48-2 Stadializarea clinică a LLC

Nivelul de risc	Stadiu	Descriere
Mic	0	Limfocitoză numai în sânge și măduva osoasă
	1 (I)	Limfocitoza și adenopatii
Intermediar	2 (II)	Limfocitoză și hepatomegalie sau splenomegalie (+/-adenopatii)
	3 (III)	Limfocitoză și anemie (nu autoimună) (± adenopatii, splenomegalie, hepatomegalie)
Mare	4 (IV)	Limfocitoză și trombocitopenie (nu autoimună) (± anemie, adenopatii, hepatomegalie, splenomegalie)

Cauza (LLC) nu este cunoscută și, în ciuda agregării familiale, nu au fost descoperite baze genetice certe pentru explicarea bolii. De altfel, cauze implicate în apariția altor forme de leucemie, cum ar fi expunerea la radiații, la agenți alkilanți și alți mutageni, nu par a produce LLC. Pot apare anomalii cromozomiale; trisomia (sindrom Down) este asociată cu un prognostic nefavorabil.

Tabelul 48 - 2 prezintă sistemul de stadializare în LLC. Stadiile variază de la nivelul foarte "jos" al bolii - stadiul 0, care se manifestă numai prin limfocitoză, trecând prin stadiile intermediare 1 și 2 care reflectă dezvoltarea unei mase tumorale aflate în creștere, cu adenopatii și hepatosplenomegalie, pentru ca în final să atingă stadiile 3 și 4 care denotă dislocarea măduvei osoase și prezența anemiei și trombocitopeniei. Anemia și trombocitopenia datorate proceselor autoimune, frecvente în LLC, nu sunt considerate criterii de includere a bolii în stadiile 3 sau 4. Boala poate fi descoperită în oricare din aceste stadii, dar majoritatea pacienților sunt depistați în stadiile 0, 1 sau 2.

Pacienții din stadiile 0, 1 sau 2 pot fi menținuți sub supraveghere, fără a fi tratați, până când dezvoltă adenopatii, simptome de boală, cum ar fi febra, transpirațiile, starea de rău, fatigabilitatea sau apare citopenia datorată fie infiltrației medulare fie fenomenelor autoimune descrise anterior (AHAI, PTI).

Tratamentul inițial al bolii implică adesea utilizarea unui singur agent alchilant, ca de exemplu clorambucilul, sau ciclofosfamida cu asocierea prednisonului dacă apar fenomene autoimune sau dacă pacientul este simptomatic. Pot fi eficiente mai multe scheme care utilizează clorambucilul în administrare zilnică, bisăptămânală sau 5 zile/lună. Chimioterapia combinată, cu asocierea vincristinei sau a unei antracicline poate fi benefică; s-a comunicat că doze mici de CHOP (ciclofosfamidă, hidroxidaunorubicină, vincristină, prednison) pot aduce un beneficiu suplimentar.

Mai recent, un impact semnificativ în tratamentul bolii avansate l-a avut fludarabina, care poate fi administrată și ca tratament inițial. Fludarabina pare a determina o reducere semnificativă a masei tumorale și poate produce remisiune completă în LLC în timp ce remisiunile parțiale sunt de obicei obținute cu agenți alkilanți .Se pare că distrucția celulară se produce printr-un mecanism de "moarte celulară programată", numit și apoptoză.

Masa tumorală mare, adenopatiile și splenomegalia masivă, pot fi tratate prin radioterapie, iar splenectomia poate fi o opțiune corectă la cei cu fenomene autoimune sau dureri abdominale determinate de splenomegalia excesivă, care nu răspund la alt tratament.

LLC se poate transforma ocazional intr-un neoplasm cu evoluție clinică mai agresivă, cu trăsăturile unui limfom cu grad înalt de malignitate. Acesta este, cel mai frecvent, definit histologic ca limfom difuz cu celule mari și este denumit sindrom Richter. Leucemia prolimfocitară cu celule limfoide mai mari, mai puțin mature, caracterizată de splenomegalie masivă și de obicei, de absența adenopatiilor, poate apare fie ca o formă de evoluție a unei LLC, fie "de novo".

Infecțiile, frecvente în (LLC), trebuie tratate cu antibiotice; frecvența lor poate fi scăzută prin folosirea gamaglobulinei intravenoase (Iv.IgG).

Leucemia cu celule păroase

Leucemia cu celule păroase (LCP) numită şi reticuloendotelioză leucemică, este o boală neoplazică caracterizată de prezenţa de "celulele păroase" în sângele periferic şi în măduvă. Celulele păroase sunt asemănătoare cu limfocitele, dar au prelungiri fine citoplasmatice .Spre deosebire de limfocitele B tipice, ele sunt capabile de fagocitoză. Celulele se colorează pozitiv pentru fosfataza acidă tartrat rezistentă (FATR),si prezintă receptorul cu afinitate joasă - interleukina 2 (CD2S+). Măduva osoasă este frecvent imposibil de aspirat dar aspectul pe biopsia medulară este caracteristic.

Leucemia cu celule păroase este o formă rară de leucemie, reprezentând 1-2% din totalul leucemiilor. Este mai frecventă la bărbaţi decât la femei şi se prezintă de obicei ca o pancitopenie lent progresivă cu splenomegalie. Splenectomia poate fi utilă daca splina creşte devenind sensibilă, sau dacă apare citopenie severă. Majoritatea pacienţilor cu LCP nu sunt responsivi la chimioterapie cu agenţi alkilanţi standard. Majoritatea răspund bine la tratamentul cu interferon α, 2`-deoxicoformicin (pentostatin) sau 2-clorodeoxiadenozin, cu obţinerea remisiunii hematologice complete. Factorul de stimulare a coloniilor granulocitelor G - CSF poate să corecteze şi el leucopenia. Supravieţuirea medie pentru pacienţii cu LCP este de 3-5 ani; unii pot însă supravieţui mulţi ani cu minimum de tratament.

Limfoamele

Limfoamele sunt un grup de neoplasme limfoide maligne care iau naştere în ganglionii limfatici sau în orice ţesut limfoid extraganglionar. Limfoamele sunt stări maligne heterogene din punct de vedere clinic, patologic şi terapeutic. Cele două grupuri principale de limfoame includ :boala Hodgkin şi limfoamele non-hodgkiniene. În ambele grupuri, cea mai frecventă formă de debut este prezenţa unei adenopatii asimptomatice în regiunea cervicală, axilară, sau inghinală, de obicei observată iniţial de pacient. Durata de evoluţie a adenopatiei este în general incertă.

Limfoamele impun un examen fizic atent şi amănunţit, înainte de efectuarea biopsiei ganglionare sau a altor teste diagnostice. Adenopatia cervicală este cel mai frecvent asociată infecţiilor cum ar fi faringita streptococică, şi alte infecţii bacteriene, mononucleozei infecţioase şi altor boli virale, toxoplasmozei şi, rar, "bolii ghearelor de pisică". Adenopatia axilară unilaterală impune un examen atent al sânului şi al peretelui toracic anterior, al zonei axilare şi al părţii inferioare a spatelui. Adenopatiile inghinale pot semnala infecţii cutanate ale extremităţilor inferioare, genitale, sau ale zonei perianale. Bolile cu transmitere sexuala, inclusiv HIV, trebuie luate în consideraţie ori de câte ori se descoperă adenopatii, pentru a fi astfel excluse.

Scrofuloza, sau adenita tuberculoasă poate să apară ca adenopatie izolată, asimptomatică şi, deşi este neobişnuită, poate deveni mai frecventă în timp. Tabelul 48-3 prezintă diverse cauze de adenopatii. Dacă etiologia rămâne obscură după o atentă examinare care a luat în consideraţie toate

TABELUL 48-3 Cauze frecvente de limfadenopatii

Infecţii

Bacteriene: infecţie localizată cu adenopatie regională (faringita streptococică, ulcere ale piciorului cu adenopatie inghinală)
Virale: mononucleoză infecţioasă, citomegalovirus, boala ghearelor de pisică
Retrovirale: HIV; HTLV - 1
Parazitare: Toxoplasmoză
Spirochetare: Sifilis
Mycobacteriene: tuberculoză, *Mycobacterium avium* (la bolnavii imunodeprimaţi);
Fungice: actinomicoza, *Crytpococcus* (la bolnavi imunodeprimaţi)

Reacţii la medicamente

Boala serului
Fenitoina (poate produce "pseudolimfomul")

Neoplazii

Tumori solide - sedii ale metastazelor
Adenopatii cervicale : cancere ale capului şi gâtului
Adenopatii axilare : cancere mamare
Adenopatii inghinale : carcinoame ale anusului.
Limfoame

Diverse

Sarcoidoză

HIV = virusul uman al imunodeficienţei; HTLV -1= virusul uman 1 al leucemiei cu celule T .

aceste posibile cauze, trebuie efectuată biopsia ganglionară excizională. Trebuie făcut examen histologic, precum şi imunofenotipare, culturi şi posibil şi studii moleculare pentru decelarea anomaliilor cromozomiale şi rearanjării genelor.

LIMFOMUL NON - HODGKIN. Limfoamele non - hodgkiniene sunt un grup heterogen de neoplasme maligne caracterizate de proliferarea monoclonală a unei celule maligne de origine limfoidă, de obicei fie o celulă T, fie o celulă B. Ca şi în boala Hodgkin, cauzele majorităţii limfoamelor maligne non-hodkiniene sunt necunoscute. În apariţia unora din aceste limfoame au fost incriminate virusurile: în limfomul Burkitt african (virusul Epstein-Barr), în limfoamele asociate cu SIDA (HIV) şi în limfoamele care au apărut la bolnavii imunodeprimaţi, trataţi cu imunosupresoare după transplantul de organe (virusul Epstein-Barr). Spre deosebire de limfomul african Burkitt, o boală asemănătoare din SUA nu este asociată nici unui virus, însă este caracterizată de translocaţii de pe cromozomii 8 şi 14 care conţin genele pentru lanţurile grele şi uşoare ale imunoglobulinelor. Aceste translocaţii implică de asemenea şi gena c-*myc*, care poate creşte sensibilitatea la chimioterapice.

Limfoamele non - Hodgkin sunt clasificate după subtipul patologic, după imunofenotip şi după stadiul clinic. Patologia depinde de aspectul general al ganglionului limfatic sau al arhitecturii tisulare şi de morfologia celulei care predomină în ţesutul neoplazic. Celulele neoplazice pot înlocui întreaga structură ganglionară după modelul difuz care alterează structura normală a centrilor germinativi sau pot apare ca foliculi care imită dar distorsionează arhitectura normală. Acest model folicular defineşte tumora ca derivând din celulele centrofoliculare, sugerând că au originea în celulele B.

TABELUL 48-4 Criteriile de stadializare a bolii Hodgkin

Stadiu	Criteriile Ann Arbor	Criteriile Cotswold
I	Un singur grup ganglionar (I) sau un singur organ extralimfatic(I_E)	Un singur grup ganglionar sau structură limfoidă
II.	Două sau mai multe grupuri ganglionare situate de aceeaşi parte a diafragmului (II), sau o afectare solitara extralimfatică + unul sau mai multe grupuri ganglionare, de aceeaşi parte a diafragmului.(II_E).	Două sau mai multe grupe ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului.**
III.	Două sau mai multe grupuri ganglionare de ambele părți ale diafragmului (III); cu afectare splenică (III_S) sau cu afectare solitară a unui organ extralimfatic (III_E) sau ambele (III_{ES}); III_1 - abdomenul superior, III_2 = abdomenul inferior.	Grupe ganglionare sau organe extralimfatice de ambele părți ale diafragmului: III_1 = cu sau fără afectarea splinei, ganglionilor portali, splenici, hilari, celiaci; III_2 = afectarea ganglionilor. para-aortici, iliaci şi mezenterici
IV	Afectare difuza a organelor extralimfatice cu sau fără adenopatii	Afectarea unuia sau a mai multor organe extralimfatice
	Prezența simptomelor generale (febră, transpirații nocturne, pierdere ponderala de 10% din greutatea inițială) = B; absența acestora=A.	A şi B au aceeaşi semnficație ca în stadializarea Ann-Arbor X = mase tumorale masive: ganglioni > 10 cm; masa toracică tumorală de > 1/3 din diametrul toracelui

*Mediastinul este considerat o singură regiune, în timp ce ganglionii hilari sunt considerați ca grupuri ganglionare diferite de fiecare parte.
**= numărul de situsuri anatomice ar trebui indicat printr-o cifră arabă

Celula predominantă serveşte la clasificarea limfomului. Majoritatea tipurilor celulare din limfoame sunt celule mici, bine diferențiate, cu nuclei clivați (celule centrofoliculare) sau celule mari, limfoide, care par mai puțin mature, şi pot avea frecvent aspect plasmocitoid. Trebuie meticulos examinați ganglionii limfatici sau orice alt țesut care ridică suspiciuni de diagnostic, din punct de vedere morfologic şi al markerilor imunologici de suprafață, pentru a defini celulele de origine (B, T, NK sau altă celulă limfoidă) şi subtipul exact al fiecăreia din aceste categorii.

Stadializarea clinică a limfoamelor maligne non-hodgkiniene(LMNH) este foarte asemănătoare cu cea descrisă în boala Hodgkin.(tabel 48-4). Spre deosebire de boala Hodgkin, LMNH sunt adesea descoperite în stadii avansate (80% din limfoamele centrofoliculare sunt în stadiul 4 în momentul diagnosticului). În plus, LMNH apare mult mai frecvent în arii extraganglionare (tract gastrointestinal, sistem nervos central, măduva osoasă) şi nu respectă progresiunea anatomică ordonată descrisă în boala Hodgkin. Rarele situații în care LMNH sunt descoperite realmente în stadiile I şi II, pot beneficia de radioterapie locală. Frecvent, înainte de tratamentul local, se face chimioterapie. Pacienții din stadiile III şi IV sunt de obicei tratați cu chimioterapice. În mod paradoxal, limfoamele cu grad înalt sau intermediar de malignitate pot să fie tratabile şi potențial curabile cu regimuri chimioterapice agresive, spre deosebire de cele cu grad redus de malignitate care sunt considerate în general tratabile dar nu curabile.

Chimioterapia pentru limfoamele cu grad redus este asemănătoare cu cea descrisă în LLC. Monoterapia cu un agent alkilant, clorambucil sau ciclofosfamidă, poate frecvent controla boala şi poate fi repetat utilizată pe parcursul bolii. Corticosteroizii (prednison, metilprednisolon sau dexametazon) sunt adesea asociați polichimioterapiei. După tratamentul cu un agent alkilant şi sterioid, se pot folosi ciclofosfamida, vincristina şi prednisonul (COP) sau un antibiotic antraciclinic ca doxirubicina.

În încercarea de a câştiga avantaje din existența ciclului celular şi de a evita progresiunea bolii între cure, s-au perfecționat numeroase programe de chimioterapie. Aceste cure mai agresive au fost utilizate în special în tratamentul limfoamelor intermediare şi cu grad înalt şi includ schemele CHOP, Pro-MACE - CytaBOM, M-BACOD şi MACOP-B. Regimuri terapeutice mai complexe par a avea o rată mai mare de răspunsuri complete şi pot ameliora prognosticul pe termen lung sau rata curabilității într-o mai mare măsură decât CHOP, în multe limfoame cu grad intermediar sau înalt. Alegerea celei mai bune cure terapeutice în funcție de forma de boală şi de stadiul ei este extrem de controversată. Limfoamele non-hodgkiniene care apar în situsuri extralimfatice cum ar fi sistemul nervos central şi tractul gastrointestinal sunt frecvent întâlnite la pacienții infectați cu HIV. Acestea sunt în mod tipic limfoame de grad înalt cu celule B şi adesea răspund foarte slab la tratament. Această evoluție poate fi ameliorată prin utilizarea programelor

TABELUL 48-5 Clasificarea limfoamelor non-Hodgkinene

Clasificarea internațională	Clasificarea Rappaport
I. Limfom cu grad scăzut	
a. Celule (limfocite) mici	Difuz limfocitic, bine diferențiat
b. Folicular, mixt cu celule clivate	Nodular, limfocitic, slab diferențiat
c) Folicular, mixt, cu celule mici clivate şi celule mari	Nodular, mixt, limfocitic, histiocitic
II. Limfom cu grad intermediar	
d) Folicular, cu celule mici	Nodular histocitic
e) Difuz cu celule mici clivate	Difuz limfocitic, slab diferențiat
	Difuz, mixt, limfocitic histocitic
	Difuz histiocitic
f) Difuz, mixt, cu celule mici clivate	
g) Difuz cu celule mari	
III. Limfom de grad înalt	
h) Imunoblastic cu celule mari	Difuz histocitic
i) Limfoblastic	Difuz nediferențiat.
j) Cu celule mici, neclivate (Burkitt şi nonburkitt).	

TABELUL 48-6 Subtipurile bolii Hodgkin (Clasificarea Rye modificată)

Subtipul	Frecvența relativă %	Descriere	Prognoză
Predominanță limfocitară	5 - 15	Puține celule RS; majoritatea limfocite, histiocite	Cel mai favorabil
Scleroză nodulară	40 - 75	Frecvent la tineri, adesea mediastinal; țesut fibros, celule lacunare	De obicei răspunde bine la iradiere
Celularitate mixtă	20 - 40	Frecvent la cei mai în vârstă, multe celule neimunologice, multe celule RS.	Răspunde mai puțin bine la iradiere
Depleție limfocitară	5 - 15	Abundente celule RS, unele cu aspect malign; uneori numai localizare abdominală la debut	Cel mai puțin favorabilă chiar și la chimioterapie.

RS = Reed Sternberg

chimioterapice, a factorilor recombinanți (cum ar fi eritropoietina = EPO, factorul de stimulare a coloniilor granulocitare = FSC-G,) și medicamentelor antiretrovirale.

Sistemele de clasificare pentru limfoamele non - Hodgkin sunt revizuibile. Unul frecvent folosit, a fost așa-numitul "International Working Formulation", care este juxtapus sistemului deja depășit al lui Rappaport, în tabelul 48-5. Un sistem mai nou de stadializare bazat pe imunofenotipare împarte limfoamele non Hodgkin în categorii foarte largi bazate pe originea celulară, cum ar fi "neoplasmele celulei B" sau "neoplasmele celulei T și a celulei NK", la care se adaugă cea de-a treia categorie, "boala Hodgkin". Acest sistem de stadializare este complex. Recunoaște un număr de tipuri unice de limfoame, cum ar fi tumorile limfoide asociate mucoaselor (MALT= mucosal associated lymphoid tumor) care afectează tractul gastrointestinal, precum și alte tipuri unice bazate pe imunofenotipare sau comportament clinic.

Ca și în boala Hodgkin, transplantul măduvei osoase și de celulele stem periferice oferă posibilitatea vindecării limfomului non-Hodgkin. La pacienții cu limfom de grad înalt la care tratamentul inițial a eșuat sau care au prezentat ulterior recădere, trebuie luat în calcul transplantul de măduvă dacă există un donator adecvat sau celule stem autologe, pentru reconstituirea măduvei osoase.

BOALA HODGKIN. Boala Hodgkin este în primul rând o boală a adulților tineri dar distribuția ei este bimodală, cu un al doilea vârf la aproximativ 60 ani . Pacienții tineri au un prognostic mai bun decât vârstnicii.

Boala Hodgkin apare de obicei inițial ca o adenopatie asimptomatică sau ca o masă mediastinală descoperită frecvent la un examen de rutină. Unii pacienți cu boala Hodgkin pot prezenta în momentul diagnosticului, simptome de tip B, incluzând febra, transpirații nocturne, sau scădere ponderală și mai rar, dispnee, sindrom de venă cavă superioară.

Boala Hodgkin este clasificată după subtipul patologic, stadiul clinic și prezența sau absența simptomelor B. Cele patru subtipuri histopatologice includ: predominanța limfocitară, scleroza nodulară, celularitatea mixtă și depleția limfocitară (Tabel 48-6). În toate cele patru subtipuri, prezența celulelor RS confirmă diagnosticul de boală Hodgkin. Celulele RS tipice sunt mari și binucleate, cu fiecare nucleu prezentând câte un nucleol proeminent, care îi dă aspectul de "ochi de bufniță". Originea celulei Reed-Sternberg rămâne încă necunoscută.

Forma cu scleroză nodulară este cea mai comună. Sunt evidente benzi late, patologice, de fibroză, celule lacunare și celule RS împrăștiate. Acest subtip de boală Hodgkin se prezintă în mod tipic în momentul diagnosticării ca adenopatie laterocervicală asimptomatică, sau ca masă mediastinală asimptomatică; apare frecvent la femeia tânără. Subtipul cu celularitate mixtă este caracterizat printr-un substrat histologic mai heterogen și mai celular, cu infiltrație limfocitară, eozinofilică și plasmocitară, alături de celulele RS. Acest tip este mai frecvent la bărbatul tânăr sau de vârsta medie, decât la femeie. Boala Hodgkin cu predominanță limfocitară poate avea un prognostic mai bun. Apare la bărbați sau la femei asimptomatici. Forma cu depleție limfocitară este rară și apare mai frecvent la vârstnicii care prezintă și semne generale.

Boala Hodgkin este frecvent curabilă dacă se aplică tratamentul corespunzător - chimioterapie, radioterapie, sau combinații terapeutice. Planificarea terapeutică se bazează pe o stadializare meticuloasă cu încadrarea bolnavului în stadiul I, II, III sau IV, după cum este indicat în tabelul 48-4. Prezența sau absența simptomelor generale face parte de asemenea din stadializare și încadrează pacientul fie în stadiul A (asimptomatic), fie în stadiul B, cu simptomele deja descrise. Procesul de stadializare este riguros și trebuie făcut pe baza testelor incluse în tabelul 48-7, mergând uneori (neobligatoriu) până la laparatomie pentru stadializare.

Boala Hodgkin are tendința de a se extinde din aproape în aproape, urmărind o progresiune anatomică logică în ceea ce privește prinderea ganglionară. De exemplu un pacient care are adenopatie cervicală poate avea adenopatii supraclaviculare, mediastinale sau axilare, dar este puțin probabilă afectarea abdominala O excepție o constituie afectarea ganglionilor cervicali și a splinei, fără prinderea

TABELUL 48-7 Evaluarea stadiului la pacientul cu limfom

1. Anamneză și examen clinic complet și corect
2. Hemogramă completă, diferențială, numărarea trombocitelor, sumar de urină
3. Teste sanguine biochimice de screening
4. Radiografia toracelui, tomografia computerizată a toracelui, a abdomenului și a pelvisului
5. Aspirat și biopsie medulară
6. La nevoie: limfangiograma, scintigrama cu gallium
7. Laparatomie de stadializare dacă se impune modificarea tratamentului după demonstrarea bolii subdiafragmatice.

ganglionilor axilari sau mediastinali; interesarea splinei poate indica o extensie pe cale hematogenă, mai curând decât una prin contiguitate.

Principiul progresiei prin contiguitate anatomică este important în stabilirea testelor care se fac pentru stadializarea bolii. Este mai dificilă explorarea abdomenului. Tomografia computerizată axială, care indică prezența adenopatiilor sugerează prezența bolii intraabdominale. Limfangiograma poate evidenția un aspect "spumos" al ganglionilor limfatici abdominali sugerând prezența bolii Hodgkin. Laparotomia de stadializare este tehnica cea mai precisă și trebuie să includă prelevarea de multiple mostre ganglionare, splenectomia și biopsia hepatică.

Laparatomia de stadializare trebuie luată în considerație în următoarele situații : 1. Dacă datele furnizate de ea vor modifica în mod hotărâtor schema terapeutică; 2. Dacă în cazul femeilor fertile se discută eventualitatea iradierii abdominale și pelvine; în acest caz laparatomia va îndepărta ovarele din câmpul de iradiere. Tradițională este laparatomia deschisă însă noile tehnici de laparoscopie, chiar cu splenectomie, pot duce la o scădere a morbidității acestei proceduri. Această metodă de stadializare este importantă pentru a stabili dacă boala s-a extins subdiafragmatic. Este important a cunoaște dacă pacientul este în stadiul IIA sau IIIA de boală, pentru a planifica radioterapia și a determina extensia tratamentului abdominal.

Tratamentul bolii Hodgkin depinde de stadiul, masa tumorală, prezența sau absența simptomelor. La pacienții din stadiul I sau IIA se recomandă ca unică modalitate de tratament radioterapia. Unii pacienți din stadiile II sau IIIA pot avea adenopatii masive, mai ales mediastinale; în aceste cazuri se recurge la chimioterapie ca tratament pentru reducerea masei tumorale, apoi la radioterapie pe ariile afectate de boală . Tratamentul pacienților în stadiul IIB este controversat și trebuie preferată chimioterapia urmată de radioterapie, mai curând decât radioterapia izolată, deoarece în acest caz procentul de recăderi este mai mare. Pacienții aflați în stadiile III B și IV ale bolii sunt considerați a prezenta boală diseminată și trebuie tratați chimioterapic.

Radioterapia este aplicată în doze tumoricide pe ariile afectate și pe cele adiacente, inclusiv pe cea mai apropiată stație ganglionară considerată a fi încă indemnă. De exemplu, un pacient cu boala Hodgkin în stadiul I având o adenopatie cervicală, poate fi tratat prin iradiere "in manta", destinată ganglionilor cervicali, supraclaviculari, axilari mediastinali și hilari. Un pacient cu adenopatie inghinală va fi iradiat după schema "Y inversat", pentru a include în aria de iradiere ganglionii inghinali, iliaci și paraaortici.

Efectele adverse ale iradierii depind de câmpul de iradiere și de doze. Cel mai frecvent pot apare odinofagie, disfagie, greață, vărsaturi și diaree. Acestea pot fi tratate simptomatic, sau prin distanțarea curelor .Efectele întârziate ale iradierii includ pneumonita, hipotiroidia (daca tiroida a fost în câmpul de iradiere) pericardita de iradiere, și arteriopatia coronariană accelerată. Funcția ovariană va fi inhibată sau abolită dacă ovarele nu au fost îndepărtate din câmpul de iradiere prin laparatomie.

Polichimioterapia poate fi curativă pentru mulți din pacienții cu boala Hodgkin. Programul inițial de chimioterapie, MOPP (nitrogen-mustard, vincristina, procarbazian, prednison) a dus la vindecare la unii pacienți aflați în stadiile IIIB și IV. MOPP rămâne o schemă utilă pentru stadiile avansate ale bolii Hodgkin. Efectele adverse imediate ale chimioterapiei includ: greața, vărsaturile, supresia medulară; ele au fost reduse în mod considerabil de utilizarea unor antiemetice noi și de factorii de creștere mieloizi (FSC-G). Efectele întârziate includ sterilitatea, atât la bărbați cât și la femei și posibilitatea apariției unei leucemii mieloide acute tardive, la o mică parte din pacienți. Riscul apariției leucemiei și a altor neoplazii secundare pare a fi direct corelat cu utilizarea agenților alkilanți în aceste scheme de chimioterapie. Tratamentele alternative, care utilizează ABVD (adriamicină, bleomicină, vincristină, dacarbazină) sau BCVPP (biscloretilnitrozouree, ciclofosfamidă, vinblastină, prednison, procarabină) par a avea aceeași eficacitate ca a MOPP dar cu o toxicitate pe termen lung mai redusă.

Prognosticul pe termen lung pentru pacienții cu boală Hodgkin depinde de stadiul în care boala a fost diagnosticată și de răspunsul la tratament. Pacienții din stadiile IA și IIA au o supraviețuire de peste 90% la 5 ani, iar majoritatea celor aflați în stadiul IIIA au o supraviețuire la 5 ani de peste 80%. Simptomele generale scad șansele de supraviețuire în cadrul fiecărui stadiu; pacienții din stadiile IIIB și IVB au o supraviețuire la 5 ani de peste 50%. Ratele de supraviețuire în remisiune completă pe o perioadă de 5 ani pot fi, în majoritatea cazurilor, considerate rate de vindecare.

Recăderea în boala Hodgkin, se poate trata fie prin polichimioterapie, fie, mai recent, prin transplant de măduvă alogenă sau autologă, considerată tratament "salvator". Acest tratament trebuie luat în discuție la prima recădere, când prima remisiune a fost obținută prin chimioterapie sau prin schema de tratament combinat.

O problemă majoră la pacienții cu boală Hodgkin, este riscul crescut de infecții, datorat anomaliilor imune, care reflectă funcția anormală sau supresată a limfocitelor T. Acest risc include o incidență mai mare a infecțiilor cu herpes zoster, cu fungi, cum ar fi criptococul și a altor infecții oportuniste ca cea cu *Pneumocystis carinii.* Pacienții splenectomizați au risc crescut de infecții bacteriene cu pneumococi și meningococi și necesită vaccinare antipneumococică.

BOLILE PLASMOCITELOR

Bolile plasmocitelor numite și "discrazii" includ un grup de neoplazii ale celulelor B, care iau naștere dintr-o clonă diferențiată de celule producătoare de imunoglobuline și care produc o imunoglobulină monoclonală (sau doar o parte de imunoglobulină) .

Dacă această imunoglobulină monoclonală este din clasa IgM, boala se numește macroglobulinemie Waldenstrom și celulele maligne sunt limfocite plasmocitoide. Dacă imunoglobulina monoclonală face parte din clasa IgG, IgA, IgD sau rar, IgE, boala este numită mielom multiplu și celulele maligne sunt plasmocite. În mod normal, plasmocitele reprezintă cele mai specializate celule din seria limfocitelor B. Figura 48-1 ilustrează o schema de maturație care pornește de la celula stem pluripotentă, trece prin etapa de celule B timpurie care se transformă apoi în

plasmocit bine diferenţiat; sunt prezentate bolile maligne care pot lua naştere prin proliferare neoplazică în oricare stadiu al maturaţiei celulei B.

Plasmocitele normale secretă imunoglobulinele şi sunt responsabile de menţinerea imunităţii umorale, în special faţă de bacterii şi alţi agenţi infecţioşi. Structura de bază a tuturor imunoglobulinelor este aceeaşi, incluzând două lanţuri grele, polipeptidice ("H"), şi două lanţuri uşoare ("L"), legate prin punţi bisulfidice. Atât lanţurile H cât şi lanţurile L, au regiuni "constante" ale secvenţei de aminoacizi şi regiuni "variabile", care asigură specificitatea anticorpului. Cele cinci clase de imunoglobuline sunt determinate de regiunea constantă a lanţurilor H: Igγ (G), μ(M), α(A), δ(D), ε(E) . Lanţurile uşoare sunt de doua tipuri: κ şi λ (kappa şi lambda). Fiecare moleculă de anticorp are două lanţuri L identice; nu se sintetizează molecule hibride. Electroforeza proteinelor aduce primele informaţii în identificarea imunoglobulinelor monoclonale în ser. Analiza "vârfului" monoclonal pe imunoelectroforeza pe gel de agar, sau prin imunofixare utilizând anticorpi specifici (de exemplu antiIgG umană, antikappa) precizează ulterior tipul exact de imunoglobulină monoclonală.

Creşterea nivelului unei imunoglobuline monoclonale poate fi prezentă şi în alte condiţii, nu numai în mielomul multiplu şi în boala Waldenstrom. 10% din pacienţii cu LLC au vârfuri monoclonale IgG sau IgM. În plus, prezenţa unei proteine monoclonale (M) pe electroforeză poate fi întâlnită şi la pacienţi fără o boală asociată depistabilă. Acest vârf nu depăşeşte de obicei 2 g/dl şi nu este asociat cu dovezi clinice sau de laborator ale existenţei unui mielom multiplu sau a macroglobulinemiei Waldenstrom. Această situaţie, cunoscută în trecut ca "gamapatie monoclonală benignă", este în prezent numită gamapatie monoclonală cu semnificaţie necunoscută (GMSN); incidenţa ei creşte după vârsta de 60 ani. Aproximativ 10% din aceşti pacienţi vor dezvolta mai târziu o boală imunoproliferativă.

Mielomul multiplu

Mielomul multiplu este o boală malignă a plasmocitelor care se caracterizează prin prezenţa de imunoglobuline monoclonale sau de lanţuri uşoare în ser şi urină şi prin distrucţie osoasă cauzată de tumori plasmocitare focale (plasmocitoame). Pacientul tipic are de obicei peste 50 ani şi se prezintă cu dureri osoase, anemie uşoară şi viteză de sedimentare a sângelui crescută. Examenul radiologic al oaselor poate fi iniţial normal, sau poate evidenţia numai osteoporoza ; tipice sunt leziunile litice diseminate. Mai puţin frecvent apar hipercalcemia şi afectarea renală (nefropatia "lanţurilor uşoare"), ca modalităţi de debut. Imunoelectroforeza serică evidenţiază de obicei o creştere monoclonală a unei imunoglobuline (de exemplu IgG), cu o scădere a celorlalte clase de imunoglobuline (de exemplu IgA, IgM). Prin urină pot fi excretate lanţuri uşoare κ sau λ (proteine Bence Jones), aflate în exces; ele sunt detectate prin imunoelectroforeza urinii. Circa 20% din pacienţii cu mielom multiplu nu au proteina M serică, dar au lanţuri uşoare în ser şi în urină (boala lanţurilor uşoare); circa 1% din pacienţi nu au nici un component monoclonal, şi nici lanţuri uşoare detectabile. La aceşti pacienţi cu mielom numit "nesecretant", poate fi demonstrată proliferarea clonală malignă plasmocitară prin coloraţii imunofluorescente ale măduvei osoase. În plasmocitele mielomatoase se evidenţiază depozite de lanţuri uşoare, care reacţionează fie cu ser antikappa, fie cu ser antilambda, dar nu cu ambele tipuri de ser.

TABELUL 48-8 Sindroamele clinice ale mielomului multiplu

I. Datorate infiltrării măduvei cu plasmocite
  A. Anemie
  B. Hipercalcemie
  C. Osteoporoză şi leziuni osteolitice
  D. Osteoscleroză (sindromul POEMS)
II. Datorate proteinei anormale
  A. Hipervâscozitate
  B. Amiloidoză
  C. Hipogamaglobulinemie efectivă (din hipercatabolism)
III. Datorate excreţiei proteinei Bence Jones
  A. Insuficienţă renală (posibil legată de hipercalcemie şi amiloidoză).

POMES = polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamopatie monoclonală şi modificări cutanate.

Aspiratul medular este important pentru stabilirea diagnosticului de mielom, deşi distribuţia neomogenă a tumorii în măduvă face ca mielomul să nu poată fi exclus în cazul în care se descoperă aspect medular normal. Dacă suspiciunea clinică este mare, iar examenul medular iniţial este nediagnostic, trebuie repetat dintr-un alt loc. De obicei plasmocitele reprezintă sub 5% din celularitatea medulară normală; este nevoie ca procentul lor să depăşească 10-20% pentru a pune diagnosticul de mielom multiplu. Unele plasmocite au morfologie bizară, de celule bi- şi multinucleate; ele pot avea însă şi aspect normal.

Manifestările clinice ale mielomului multiplu sunt centrate pe efectele sistemice ale proteinei monoclonale (paraproteina) şi starea concomitentă de imunodeficienţă umorală, precum şi pe efectele invaziei osului şi măduvei osoase cu celule maligne. Tabelul 48-8 prezintă sindroamele clinice uzuale asociate mielomului multiplu. În ciuda nivelului crescut de paraproteină, sindromul de hipervâscozitate este rar întâlnit în mielom.

Prognosticul mielomului multiplu este dependent de masa celulelor tumorale. Un prognostic prost este asociat cu o masă tumorală mare, care se reflectă prin anemie, scăderea funcţiei renale, hipercalcemie, afectare osoasă extinsă şi vârfuri monoclonale ample. Pacienţii care nu întrunesc aceste criterii de prognostic nefavorabil pot avea o supravieţuire medie de 5 ani, spre deosebire de cei cu prognostic negativ, la care supravieţuirea medie este de sub 2 ani. Sistemul de stadializare, care corelează datele clinice cu metode de "măsurare " a masei tumorale este util pentru aprecierea prognosticului şi pentru alegerea tratamentului.

Tratamentul pacientului cu mielom multiplu necesită o atenţie specială în privinţa tratamentului de susţinere şi a administrării chimioterapiei. Exerciţiile fizice efectuate cu prudenţă, plimbările, sunt utile pentru a întârzia resorbţia osoasă. Leziunile osoase pot necesita radioterapie locală pentru a preveni fracturile pe os patologic. Hidratarea adecvată şi evitarea administrării pe cale intravenoasă a

substanțelor de contrast (de exemplu pentru urografia intravenoasă), contribuie la prevenirea insuficienței renale. Sunt de asemenea importante administrarea de vaccin antipneumococic și depistarea și tratarea precoce a infecțiilor. Folosirea gammaglobulinei intravenoase pentru corectarea profundei hipogamaglobulinemii poate fi utilă pentru scăderea incidenței infecțiilor severe, dar este un tratament costisitor.

Chimioterapia uzuală a mielomului multiplu se bazează pe utilizarea citostaticelor fără specificitate pentru ciclul celular (agenți alkilanți, nitrozouree, antibiotice antracicline) și corticosteroizilor. Cel mai frecvent utilizate în curele de tratament sunt alkeranul și prednisonul, sau biscloretilnitrozureea, ciclofosfamida și prednisonul. Tratamentul cu VAD (vincristină, adriamicină, dexametazonă) este frecvent utilizat în boala avansată sau refractară. La majoritatea pacienților apare o ameliorare a simptomelor. Remisiunea clinică este asociată cu o scădere de < 1 log a celulelor tumorale (de exemplu 10^{12} -10^{11}). Eradicarea tuturor celulelor tumorale și vindecarea mielomului multiplu nu pot fi obținute cu ajutorul tratamentelor uzuale, doar transplantul de măduvă asociat cu chimioterapia intensivă a fost eficient într-un număr mic de cazuri, în special la tinerii cu mielom.

Macroglobulinemia Waldenstrom

Macroglobulinemia Waldenstrom este o boală clonală a limfocitelor plasmocitoide secretante de IgM. Este o boală cronică care afectează în genere pacienții vârstnici. Pacientul se prezintă de obicei cu anemie și simptome datorate proprietăților fizice ale IgM monoclonale crescute. IgM este o moleculă mare care rămâne în principal în spațiul intravascular. Dacă nivelul IgM este ridicat, vâscozitatea plasmei poate crește. Simptomele tipice ale sindromului de hipervâscozitate sunt epistaxurile, hemoragiile retiniene, confuzia mentală și insuficiența cardiacă congestivă. Unele molecule de IgM pot precipita la rece. Pacientul cu acest tip de IgM poate prezenta tabloul clinic al crioglobulinemiei. Este tipică cianoza degetelor mâinilor și picioarelor, a nasului, lobilor urechilor după expunerea la frig. Pot apare ulcere ale piciorului și gambei, gangrenă prin ocluzie vasculară. Vasculita leucocitoclastică este observată pe biopsiile efectuate din aceste leziuni cutanate. Unele molecule de IgM monoclonale pot avea activitate îndreptată împotriva antigenului "I" (vezi anemia hemolitică - cap. 50). Acest tip de IgM, o aglutinină la rece, determină aglutinarea eritrocitelor la temperaturi sub 37 grade C.(de exemplu, la nivelul extremităților). Pacienții respectivi prezintă fenomene Raynaud și anemie hemolitică. Prima măsură terapeutică în aceste cazuri de crioglobulinemie sau sindrom al aglutininelor la rece, este menținerea pacienților la căldură. Neuropatia periferică este o manifestare rara întâlnită în macroglobulinenmia Waldenstrom. La un număr mic de pacienți s-a descris prezența unei IgM monoclonale care are activitate antimielinică. Splenomegalia și adenopatiile pot apare în cursul evoluției bolii dar sunt rar supărătoare. Durerile osoase și hipercalcemia apar cu o frecvență scăzută.

Tratamentul macroglobulinemiei Waldenstrom are ca scop ameliorarea simptomelor. Dacă ele sunt în principal datorate creșterii nivelului de IgM (sindrom de hipervâscozitate), se recurge la plasmafereza care este o metodă utilă de tratament; se poate combina cu chimioterapia. Daca IgM este o aglutinină la rece, sau o crioglobulină, plasmafereza trebuie făcută intr-un mediu ambiant cald. Chimioterapia (cu agenți alkilanți, cum ar fi clorambucilul sau ciclofosfamida), poate fi utilă pentru reducerea adenopatiilor și splenomegaliei, dar nu modifică istoria naturală a bolii. Recent s-a utilizat 2 CDA (2clorodezoxiadenozin), care s-a dovedit benefică.

Supraviețuirea medie este de aproximativ 3 ani deși unii pacienți cu boală indolentă pot supraviețui și peste 10 ani.

Discrazii plasmocitare rare

Boala lanțurilor grele, care are unele caracteristici comune cu mielomul multiplu sau cu macroglobulinemia Waldenstrom, dar care se comportă clinic mai curând ca un limfom, este o boala rară. Analiza serului relevă numai prezența lanțului greu al IgG, IgA sau IgM. Boala lanțului gamma este asociată cu adenopatii și edem al palatului moale. Boala lanțului alfa ("limfomul mediteranean"), este caracterizată de infiltrare intestinală limfomatoasă. Boala lanțurilor este asociată cu leucemia cronică limfocitară.

Leucemia cu plasmocite poate fi primară sau poate apare secundar mielomului multiplu. Răspunde prost la tratament. Mielomul osteosclerotic sau sindromul POEMS este caracterizat prin asocierea polineuropatiei, organomegaliei, endocrinopatiei, proteinei M și a modificărilor cutanate și determină o mielopatie cronică demielinizantă cu osteoscleroză. Amiloidoza primară constă în depozitarea patologică în țesuturi a lanțurilor ușoare monoclonale (porțiunile variabile), ceea ce determină anomalii funcționale cardiace, hepatice, gastrointestinale, neurologice sau renale, în funcție de sediul depozitării acestor lanțuri. Ele apar ca fibrile insolubile birefringente în coloratie cu roșu de Congo. Insuficiența cardiacă congestivă, hemoragiile, sindromul nefrotic și neuropatia periferică sunt complicațiile cele mai uzuale ale acestei afecțiuni. Se face tratament de susținere.

BIBLIOGRAFIE

Foon KA, Rai KR, Gale RP: Chronic lymphocytic leukemia: New insights into biology and therapy. Ann Intern Med 1990; 113:525.

Longo DL, Glatstein E, Duffrey PL, et al: Radiation therapy versus combination chemotherapy în the treatment of early-stage Hodgkin's disease: Seven years results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1991; 9:906.

Williams SF, Golomb HM (eds.): Non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 1990; 17:1.

49

Bolile granulocitelor şi monocitelor

Principala funcţie a leucocitelor constă în menţinerea capacităţii de apărare a gazdei împotriva infecţiilor, în mod special împotriva celor bacteriene. Fagocitele mononucleare (monocitele şi macrofagele tisulare) şi granulocitele îndeplinesc acest rol prin ingestia şi distrugerea microorganismelor, digestia resturilor tisulare şi eliberarea de citokine inflamatorii şi de mediatori. Limfocitele participă la activarea şi la funcţiile efectorii ale sistemului imun, iar macrofagele/monocitele joacă şi ele un rol esenţial în răspunsurile limfocitare

STRUCTURA ŞI FUNCŢIILE NEUTROFILELOR

Leucocitele polimorfonucleare reprezintă cel mai mare procent din leucocitele circulante (50-70%). Ele au originea în celula stem pluripotentă din măduva osoasă, care s-a diferenţiat sub influenţa factorilor stimulatori ai coloniilor (FSC); sunt celule indivizibile, care şi-au încheiat diferenţierea, sunt mobile, fagocitează diverse microorganisme şi particule inerte şi eliberează enzime conţinute de granulele lor citoplasmatice, atât în vacuolele fagocitare cât şi în mediul extracelular.

Cele 3 faze ale atacului neutrofilelor asupra microorganismelor sunt: chemotactismul adică deplasarea direcţionată, datorată gradientului de concentraţie a substanţei *chemoatacante* către un organism - ţintă, fagocitoză - includerea microbului într-o vacuolă fagocitară adiacentă membranei celulare şi distrugerea microbiană - un atac chimic asupra microorganismului ingerat, prin eliberarea conţinutului granulelor în vacuolele fagocitare (proteine, bactericide, mieloperoxidază, catepsine) şi în plus, prin formarea de radicali liberi de oxigen, cum ar fi de exemplu superoxidul şi ionul hidroxil. Chemotactismul (deplasarea direcţionată către un stimul chimic) implică marginaţia neutrofilelor circulante de-a lungul stratului endotelial al venulelor postcapilare, penetrarea lor prin joncţiunile intercelulare şi migrarea lor direcţională spre sursa extravasculară de infecţie. Aderarea iniţială a neutrofilelor la endoteliul vascular este mediată de glicoproteine de suprafaţă, de pe neutrofile (CD 11,/CD 18), care se leagă de moleculele de adeziune exprimate de endoteliul activat (ICAM1 şi ELAM 1). Migrarea neutrofilelor se face de-a lungul unui gradient al unei substanţe chimice chemoatractante, care poate fi o peptidă bacteriană N-metilată, fragmente ale complementului (C5a), sau leukotriene B. Protezele leucocitare sunt responsabile de producţia de chemotaxine derivate din complement, în timp ce producţia de leukotriene (derivate din acidul arahidonic) şi de hidroxizi acizi este mediată de lipooxigenază. Aceste ultime două chemotaxine, au şi funcţie de activare leucocitară. Substanţele chemotactice care se leagă de situsurile tisulare pot de asemenea servi şi la focalizarea acumulării de neutrofile.

Recunoaşterea microorganismelor sau a altor substanţe este necesară ingestiei ulterioare de către fagocite. Opsoninele sau proteinele care învelesc microorganismele şi ajută la preluarea lor de către neutrofile, includ fragmentul complement C3b, fibronectina, o proteină plasmatică mare şi imunoglobuline, mai ales Ig G. Aceste substanţe aderă la suprafaţa microorganismului şi determină legarea de receptorii C3b şi Fc de pe membrana neutrofilului. Fagocitoza, invaginaţia localizată a membranei de suprafaţă a leucocitului, menită a forma o vacuolă sau o veziculă, este urmată de ingestia microbului şi apoi de fuzionarea cu vacuolele fagocitice care conţin granulele cu enzime.

Activitatea microbicidală a neturofilelor combină două funcţii care interacţionează: degranularea şi activarea exploziei respiratorii. Neutrofilele posedă un dublu set de granule citoplasmice. Granulele primare sau azurofile conţin lizozim, hidrolaze acide, proteaze neutre inclusiv catepsina G şi elastaza, mieloperoxidaza şi proteine bazice. Granulele specifice conţin lizozim, transcobalamină III, apolactoferină, colagenază, şi proteaza de clivaj C5. Aceste enzime contribuie la digestia peretelui celular al bacteriei, dizolvă ţesutul conjunctiv, degradează resturile celulare sau leagă substanţe specifice, utile metabolismului bacterian, cum ar fi de exemplu fierul. Aceiaşi stimuli care activează fagocitele şi eliberarea de granule iniţiază şi explozia respiratorie prin activarea unei oxidaze care este legată de membrana plasmatică şi care catalizează reducerea oxigenului la superoxid (O_2^-) în prezenţa unui acceptor de electroni, nicotinamid-adenin dinucleotidfosfatului (NADPH). Interacţiunea O_2^- cu H_2O, generează radical hidroxil (OH^-) care are efect bactericid direct. În plus, H_2O_2 şi Cl^- formează în prezenţa mieloperoxidazei, ionul hipoclorit, care are şi el efect microbicid (OCl^-). Aceste reacţii sunt

esențiale pentru distrugerea microorganismelor catalazo-pozitive.

Granulocitele au o durată de viața scurtă în circulație (timpul de înjumătățire este de cca. 6 ore). După ce sunt eliberate din măduvă ele trec din sânge în țesuturi unde pot să mai trăiască câteva zile. În sânge, aproape 50% din granulocite margineză în mod normal de-a lungul endoteliului vascular, rămânând în echilibru dinamic cu pool-ul de neutrofile aflate în torentul circulator. Sub influența epinefrinei, stres-ului sau corticosteroizilor crește pool-ul granulocitelor circulante.

Disfuncțiile neutrofilelor includ defecte congenitale sau dobândite ale aderenței, chemotactismului, sau capacității microbicide. Un exemplu din ultima categorie este boala granulomatoasă cronică, care include un grup de tulburări în care sinteza superoxidului este necorespunzătoare. La adulți, astfel de defecte sunt de obicei dobândite fie în mod tranzitor (ca de exemplu după hemodializă sau by-pass cardiopulmonar, datorită interacțiunii neutrofilelor circulante cu suprafețe străine), fie în cadrul unor boli. În mielodisplazii și în leucemii, funcția neutrofilică poate fi anormală, la fel ca și după administrarea unor medicamente cum ar fi corticosteroizii sau alcoolul.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA MONOCITELOR

Monocitele reprezintă un al doilea tip de fagocite circulante și fixe (macrofagele tisulare) cu o și mai mare versatilitate funcțională decât neutrofilele. Ele reprezintă o fracțiune mult mai mică din leucocitele circulante, cca. 4-8 % și au viață mai lungă. Monocitele circulante au un chemotactism mai lent decât neutrofilele, apar mai târziu la sediul inflamației și participă la distrugerea microorganismelor intracelulare, atât bacteriene cât și parazitare. Când monocitele sunt expuse la lipopolizaharide sau gamma-interferon, ele se activează și își cresc motilitatea, activitatea metabolică, dimensiunile și capacitatea microbicidă. Ca și neutrofilele, monocitele exprimă, după activare, un număr crescut de glicoproteine de suprafață CD 11/ CD 18. Cele trei funcții de bază ale fagocitelor mononucleare sunt secreția, ingestia și interacțiunea cu limfocitele. Monocitele sintetizează peste 50 de mediatori proteici diferiți și enzime, eliberează interleukine care influențează funcțiile limfocitare și determină apariția febrei, prezintă antigenul la celula T pentru a declanșa răspunsul imun și au un metabolism foarte activ al acidului arahnoidic ducând la sinteza de prostaglandine (PgE2, care reglează măduva osoasă și proliferarea celulelor imune), leucotriene și tromboxan. Monocitele activate, prin producția de factor tisular, potențează și coagularea sanguină. Ele poartă și receptorul activator al urokinazei - plasminogen (UPAR) și prin acesta intervin și în liza cheagului. Procesul de pinocitoză permite ca macrofagele să ingere și să prelucreze mari volume de lichid, inclusiv plasmă. Monocitele activate au în plus efect tumoricid producând atât metaboliți activi ai oxigenului cât și ai nitrogenului.

Pentru o funcție imună normală sunt necesare o serie de interacțiuni intre monocite și limfocite. Monocitele și macrofagele activează celulele T prin prezentarea antigenului; această funcție este îndeplinită de subpopulații speciale de monocite, în special celulele Langerhans (din piele). Celulele dendritice sunt o populație mică de monocite, recent identificată, cu prelungiri la nivelul suprafeței lor; ele par a fi celulele care prezintă antigenul în sânge în timp ce celulele Langerhans îndeplinesc aceeași funcție la nivelul pielii. Limfokinele secretate de celulele T activate produc acumulare și activare monocitară. O astfel de limfokină, interleukina 2, este factorul de creștere al celulelor T care permite augmentarea populațiilor de limfocite T în cadrul răspunsului imun. În completare, macrofagele stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B prin secreția de interleukină 1. Pg E1 secretată de monocite și macrofage are un efect contrar, de inhibare a răspunsului limfocitar.

NEUTROPENIA

Numărul normal al leucocitelor variază între 5000-10.000/mm^3, cu 50 - 70% neutrofile. Limita minimă normală a concentrației neutrofilei este de aproximativ 2000/mm^3 pentru rasa albă și 1500/mm^3 pentru rasa neagră, diferența fiind datorată procesului diferit de neutrofile marginante.

Măduva osoasă normală conține un compartiment postmitotic de neutrofile mature, suficiente pentru 7 - 10 zile, deși în condiții de stres timpul de tranzit medular, de la diferențierea timpurie la apariția formelor mature în sânge, se poate scurta la 5 zile (fig. 49-1). Neutropenia poate fi consecința scăderii producției de leucocite, creșterii distrucției periferice, creșterii pool-ului de neutrofile marginante sau creșterii ratei de sechestrare în țesuturi (tabel 49 -1). Scăderea producției poate fi datorată unei reduceri globale a funcției medulare: boli congenitale ale celulei stem, anemie aplastică, leucemie, mielodisplazie sau deficite vitaminice (de vitamina B_{12} sau folați) supresia medulară secundară a unor substanțe toxice sau iradierii sau poate fi vorba doar de o boală specifică a granulocitelor (tulburări congenitale ale diferențierii granulocitare, reacții idiosincrazice la medicamente, de exemplu la clorpromazină, sau depresia imună). Statusul producției medulare poate fi evaluat prin examenul măduvei osoase.

Distrugerea crescută a neutrofilelor poate fi rezultatul suprautilizării în timpul unei infecții severe; acest lucru este de obicei datorat unei capacități ceva mai reduse a măduvei de a compensa pierderea. Formele de distrucție crescută cu o evoluție mai lungă implică de obicei mecanisme imune, chiar dacă în general nu există dovezi palpabile ale acestora (cum ar fi de exemplu un test echivalent testului Coombs pentru eritrocite). Distrucția imună este considerată idiopatică atunci când nu se evidențiază o altă cauză. Poate fi legată de medicamente, ca și în cazul altor elemente figurate sanguine. Este frecventă în bolile de colagen, în special în sindromul Felty din poliartrita reumatoidă; splenomegalia observată la acești pacienți poate juca și ea un rol în creșterea distrucției celulare. Este frecventă în boala caracterizată prin prezența limfocitelor mari, granulare; motivul neutropeniei nu este

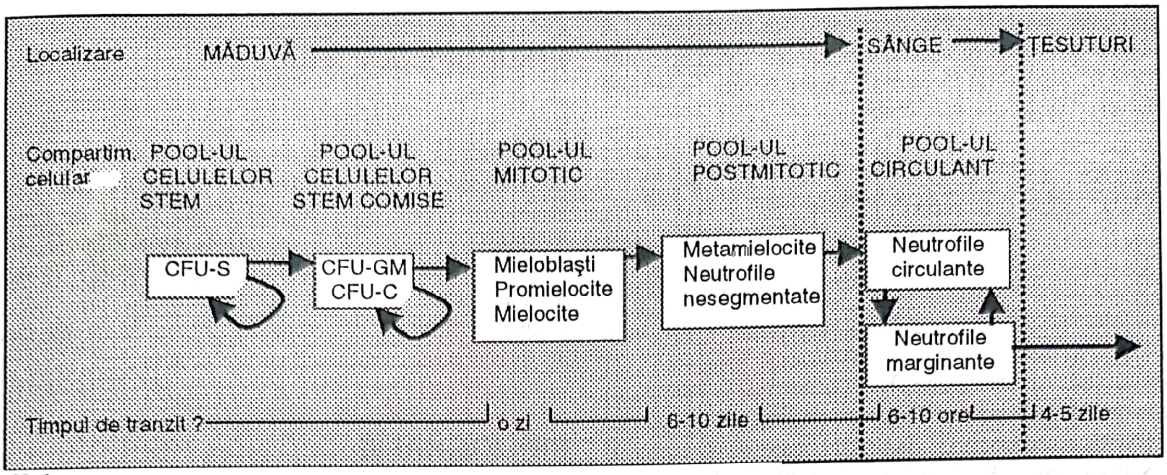


Figura 49-1

Compartimentele şi cinetica neutrofilelor. CFU = unitatea de formare a coloniei

însă cunoscut. La nou-născuţi transferul transplacentar de anticorpi izoimuni poate determina o neutropenie importantă. Sugarii intre 3 şi 6 luni, pot prezenta o formă de neutropenie autoimună.

O creştere a pool-ului de neutrofile marginante poate fi întâlnită în splenomegalii; posibil că are loc şi un oarecare grad de distrucţie celulară. Activarea componentelor complementului în special C_5, de exemplu în urma contactului cu membrana de dializă, va duce la creşterea marcată a procentului de neutrofile marginante, în special la nivel pulmonar. Unele sunt chiar distruse în acest proces. S-a descris, de asemenea şi o marginaţie excesivă, cronică, benignă.

TABELUL 49-1 Cauzele neutropeniei

I. Scăderea producţiei
  A. Boli ale celulei stem
    1. Congenitale
    2. Dobândite
      a. Anemia aplastică
      b. Leucemia
      c. Mielodisplazia
      d. Virale
      e. Deficite vitaminice
  B. Supresia specifică a neutrofilelor
    1. Congenitală
    2. Dobândită
      a. Medicamente
      b. Supresie imună
II. Creşterea distrucţiei periferice
  A. Suprautilizare în infecţii severe
  B. Distrucţie imună
    1. Determinată de medicamente
    2. Asociată bolilor de colagen
    3. Idiopatică
    4. Izoimună (la nou-născut)
III. Creşterea pooling-ului, cu distrucţie leucocitară:
  A. Splenomegalie cu hipersplenism
  B. Activarea complementului
  C. Pseudoneutropenia

Evaluarea neutropeniei implică evaluarea bolilor de fond, examinarea măduvei osoase, teste pentru anticorpi antileucocitari şi excluderea medicamentelor posibil implicate. Un număr total de neutrofile mai mic de 1000/mm^3 este alarmant, iar unul sub 500/mm^3 este ameninţător pentru viaţă. În perioadele de neutropenie sunt necesare anumite măsuri: igiena orală şi anală riguroasă, tratament pentru combaterea constipaţiei şi imediata evaluare a febrei sau a oricărei infecţii. În aceste situaţii se impune începerea rapidă a antibioticoterapiei cu spectru larg, cu precauţii legate de riscul de suprainfecţie. Transfuzia de concentrate neutrofilice nu şi-a dovedit eficienţa în studii recente, probabil datorită alterării funcţiilor neutrofilelor în timpul preparării celulelor pentru transfuzie şi a timpului redus de înjumătăţire a neutrofilelor circulante (circa 6 ore), după ce ele au fost transfuzate. În schimb se preferă administrarea de FSC G sau FSC GM (vezi capitolul 48) pentru a stimula producţia endogenă de neutrofile, în măduvă.

TABELUL 49-2 Cauzele leucocitozei cu neutrofilie

I. Familială
II. Infecţii
  A. Bacteriene acute
  B. Bacteriene cronice
III. Inflamaţii
IV. Necroză tumorală
V. Medicamente
  A. Administrarea injectabilă de citokine (FSC G sau FSC GM)
  B. Corticosteroizi
  C. Litiu
VI. Neoplazii
  A. Boli mieloproliferative
  B. Cancere metastazate
  C. Necroza tumorală

FSC -factorul de stimulare a coloniilor granulocitare =G; granulocito-macrofagice = GM

Acest tratament poate scurta perioadele de neutropenie şi poate creşte capacitatea funcţională a granulocitelor în multe situaţii clinice, variind de la netropenia ciclică la cea indusă de chimioterapie şi la cea autoimună.

LEUCOCITOZA CU NEUTROFILIE

Leucocitoza cu neutrofilie, creşterea persistentă a nivelului neutrofilelor circulante la peste 7500/mm3, este frecvent observată în infecţii bacteriene, boli inflamatorii, hemoragii şi în asociere cu boli maligne sau mieloproliferative (tabel 49- 2). Există şi leucocitoze familiale, care sunt benigne. Stres-ul sau exerciţiul fizic intens pot induce o leucocitoză tranzitorie. Diferenţierea dintre o reacţie leucemoidă şi creşterea leucocitelor în cadrul unei boli mieloproliferative sau leucemii, poate fi făcută după gradul de maturare a celulelor: În primul caz apar celule nesegmentate, câteva metamielocite şi creşte fosfataza alcalină leucocitară.

EOZINOFILIA

O creştere a numărului de eozinofile în sângele periferic reflectă de obicei o infestare parazitară (în special cu helminţi), reacţii alergice sau o altă boală de fond ca de exemplu o colagenoză. Poate exista eozinofilie tisulară fără o creştere a numărului eozinofilelor sanguine. Eozinofilele participă la o serie de procese imune prin secreţia de mediatori lipidici, determinând eliberarea de mediatori din mastocite şi interacţionând cu limfocitele.

BIBLIOGRAFIE

Antman KS, Griffin JD, Elias A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA. Oette D, Whitley M, Frei E 3d, Schnipper LE: Effect of recombinant human granulocytemacrophage colony stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression.N Engl J Med 1988; 319:593.

Metcalf D: The molecular control of cell division, differentiation, committment and maturation în hematopoietic cells. Nature 1989; 339:27.

50

Bolile eritrocitelor

FORMA ŞI STRUCTURA ERITROCITELOR

Eritrocitul uman are forma unui disc biconcav, cu diametrul de 7 µm, care conţine hemoglobină. Membrana prezintă două structuri: un dublu strat lipidic, care constituie un strat impermeabil pentru apă şi citoscheletul, care dă formă şi consistenţă eritrocitului. Dublul strat lipidic este format din cantităţi echimoleculare de molecule fosfolipidice şi colesterol, astfel aranjate încât părţile hidrofobe sunt îndreptate una spre cealaltă, iar părţile opuse către citoplasmă şi exterior. Orice moleculă care este integral ataşată sau care penetrează acest dublu strat lipidic, trebuie să conţină o parte hidrofobă care să se poată insera în acesta.

Citoscheletul este compus din heterodimeri de αβ-spectrină, molecule alungite care formează o reţea de fire sub stratul lipidic. Ataşarea ulterioară la stratul lipidic este asigurată de ankirină, o moleculă legată de transportorul de anioni, de proteina benzii 3. Citoscheletul este în mare măsură răspunzător de forma celulei. Aceasta este influenţată şi de modificările conţinutului sau volumului său. Eritrocitul este elastic (capabil a se deforma şi a reveni la forma iniţială). Dacă este menţinut suficient de mult timp într-o formă anormală, astfel încât să apară o alterare a interacţiunilor dintre proteine, celula poate rămâne deformată (de exemplu celulele în "seceră" din siclemie). Citoscheletul poate prezenta stigmate ale refacerii membranei după ruptura traumatică (vezi mai departe). Anomalii ale oricărui component al citoscheletului pot să dea modificări caracteristice ale formei celulei

NAŞTEREA ŞI MOARTEA ERITROCITELOR

La adult, eritropoieza poate fi evaluată prin aspiraţie sau biopsie medulară; estimări mai curând formale pot fi făcute prin studiul fierului încorporat în hemoglobină, însă acestea sunt rar necesare. Mai frecvent, rata eritropoiezei este estimată grosier prin numărul de reticulocite, care reflectă producţia medulară pe o perioada de 1-2 zile (0,5-1,5 %, 50000-80000/mm^3.).

Eritrocitul normal circulă cca.120 zile apoi este distrus prin mecanisme ce depind de vârstă. Când sunt necesare informaţii despre durata de viaţă a eritrocitelor circulante, acestea pot fi marcate cu crom radioactiv (Cr 51) şi apoi reinfuzate; nivelul radioizotopului este urmărit apoi cca. 1-2 săptămâni. Se obţine astfel un indicator relativ ($T_{1/2}$) (normal 25-27 zile). Locul acumulării izotopului (ex. splina) poate indica sediul principal al distrucţiei eritrocitare.

Anemia

Când concentraţia hemoglobinei în sângele periferic scade sub valorile normale, se consideră că este prezentă anemia; din acest punct de vedere anemia este mai curând un sindrom decât un diagnostic. Unele tulburări sunt totuşi caracterizate şi denumite în funcţie de anemia pe care o generează (de ex. anemia hemolitică autoimună).

În cea mai simplă accepţiune a termenului, anemia este determinată fie de o scădere a producţiei, fie de o creştere a distrucţiei eritrocitare. Există modalităţi formale de măsurare a fiecăruia din aceste două procese, practic rar utilizate. Dacă la originea anemiei stă producţia deficitară de eritrocite, aceasta se va reflecta într-un număr mai mic de reticulocite decât ar fi de aşteptat ţinând seama de gradul anemiei. Dacă anemia este cauzată de o creştere a distrucţiei sau de pierderi (hemoliză, hemoragii), producţia medulară de eritrocite şi deci numărul de reticulocite vor creşte corespunzător gradului de anemie.

Anemiile hemolitice

Dacă pacientul este anemic, numărul de reticulocite este crescut şi nu există antecedente ale unei hemoragii recente sau date asupra refacerii după o supresie a măduvei hematopoietice, atunci anemia poate fi considerată hemolitică. Alte dovezi ale hemolizei sunt:

1. Creşterea nivelului seric al bilirubinei neconjugate, datorită degradării hemului din hemoglobină.
2. Scăderea nivelului seric al haptoglobinei, o proteină care leagă hemoglobina. Această descoperire este, într-o oarecare măsură, greu de interpretat, deoarece haptoglobina este un reactant de fază acută.
3. Semne de hemoliză intravasculară, care includ:
   A. Creşterea hemoglobinemiei
   B. Prezenţa hemoglobinuriei, care trebuie diferenţiată de hematurie (prezenţă de hematii în urină) şi de mioglobinurie, deoarece testele utilizate în mod curent detectează toate acestea ca "sânge în urină".

C. Prezența de hemosiderină, dacă hemoliza intravasculară a apărut de câteva zile.
D. Creșterea nivelului plasmatic al lactat - acid dehidrogenazei (LDH) și, mai puțin, cel al aspartataminotransferazei (AST); nivelul plasmatic al GPT nu va fi crescut pentru că eritrocitele nu conțin cantități prea mari din aceasta enzimă.

Cauzele anemiei hemolitice pot fi clasificate în două categorii majore(tab.50 -1):

1. Cauze congenitale (de obicei defecte eritrocitare care nu le permit o supraviețuire normală)
2. Cauze dobândite (datorate de obicei factorilor distructivi care acționează asupra eritrocitelor normale)

Nu există un test simplu de diferențiere a celor două categorii, dar o anamneză atentă, în special date despre examenele sanguine anterioare, sunt frecvent utile pentru această departajare. (fig. 50-1)

Anemiile hemolitice congenitale

Mulți pacienți cu anemie hemolitică congenitală au antecedente personale și familiale de anemie, icter la naștere, sau anomalii depistate la examenele sângelui efectuate anterior; unele forme de anemii hemolitice pot fi însă atât de blânde încât pot trece neobservate sau pot deveni evidente numai cu ocazia unor evenimente cum ar fi sarcina, boli grave sau expunerea la anumiți factori de mediu.
Anemiile hemolitice congenitale sunt datorate anomaliilor uneia din cele 3 componente ale eritrocitului : (1) membrana, (2) hemoglobina, (3) enzimele celulare.

ANOMALIILE MEMBRANARE

Bazele bolii. Anemiile congenitale datorate anomaliilor membranei sunt caracterizate în general de anomalii în formă Cele mai comune sunt sferocitoza ereditară (SE), în care o parte din celulele din sângele periferic sunt sferice (ele apar ca celule mici, fără zonă centrală palidă) (fig.50-2) și eliptocitoza ereditară (EE) în care celulele au formă elipsoidală, sau, în formele mai severe, au aspect fragmentat. În ambele cazuri defectul aparține mai curând citoscheletului decât dublului strat lipidic.

Sferocitoza ereditară apare atunci când dublul strat lipidic este insuficient atașat citoscheletului subadiacent. Aů fost descrise mai multe anomalii care determină acest defect, care includ deficitul relativ de spectrină, deficitul de ankirină și al altor proteine care traversează dublul strat lipidic și sunt atașate la citoschelet, precum și o lipsă a proteinelor citoscheletului la care se atașează proteinele de ancorare. În timpul circulației, aceste celule pierd membrana lipidică și apare sferocitoza datorită necesității de a acoperi același (sau aproape același) conținut celular cu mai puțină membrană.

Eliptocitoza ereditară apare atunci când citoscheletul este instabil, fapt datorat de obicei unor anomalii ale spectrinei și a altor proteine structurale esențiale. În cea mai ușoară formă a bolii, celula este incapabilă să revină la forma biconcavă, și este deformată în timpul traversării capilarelor,

TABELUL 50-1 Cauzele de anemie prin distrugerea exagerata a eritrocitelor

I. Defecte congenitale
  A. Anomaliile membranei
    1. Sferocitoza ereditară
    2. Eliptocitoza ereditară
      a. Piropoikilocitoza ereditară
      b. Anomaliile hemoglobinei
    3. Anomaliile structurale
      a. Anomalii ce constau în interacțiune moleculară defectivă:
        (1) anemia cu celule în formă de seceră (siclemie)
        (2) Boala hemoglobinei C
      b. Hemoglobina instabilă
    4. Defecte în producție
      a. α talasemia
      b. β talasemia
  B. Anomaliile enzimatice
    1. Calea Embden Meyerhof
      a. piruvat-kinaza
      b. Altele incluzând hexokinaza și trioz-fosfat izomeraza
    2. Șuntul hexoză monofosfat
      a. Deficiența glucozo-6-fosfat dehidrogenazei
      b. Altele
    3. Calea catabolismului nucleotidelor
      a. Deficiența 5 - nucleotidazei.
II. Cauze externe
  A. Hematopoieza displazică
    1. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
  B. Distrucția imună
    1. Anticorpi la cald
    2. Anticorpi la rece
      a. Boala aglutininelor la rece
      b. Hemoglobinuria paroxistică la rece
    3. Hemoliza imună indusă de medicamente
      a. Medicamentele alterează celula
      b. Medicamentele - ca parte a antigenului
  C. Hemoliza traumatică (vezi Tab. 50 - 7)
  D. Cauze toxice ale hemolizei (vezi Tab. 50 -8)
  E. Hemoliza prin sechestrare:
    1. Splenomegalia
    2. Sindroamele hemofagocitare

care au un diametru de sub 7 μm; în majoritatea cazurilor celula nu se hemolizează. Dacă anomalia determină o mai mare instabilitate a citoscheletului, celula se fragmentează în timpul circulației dar fără să apară unele din caracteristicile prezente în cazul anemiilor hemolitice mecanice (vezi mai departe); cea mai severă formă este numită piropoikilocitoza, deoarece celulele devin instabile și se hemolizează în vitro când temperatura crește la 50 gradeCelsius

Date clinice. Atât SE cât și EE pot avea diferite grade de severitate. Când defectul determină anomalii severe, el este de obicei depistat prin prezența hiperbilirubinemiei și anemiei la naștere sau la scurt timp după aceea. Pe de altă parte, formele mai ușoare pot rămâne nedetectate până târziu, când sunt descoperite în timpul unui examen de rutină sau al unui studiu familial. Anemia este frecvent agravată de infecții sau inflamații, situații în care rata hematopoiezei este diminuată tranzitor. Splina este frecvent mărită, rar apare însă o splenomegalie masivă. Este prezentă de obicei litiaza biliară iar în formele mai severe pot fi observate ulcere în regiunile maleolare ale gambelor.

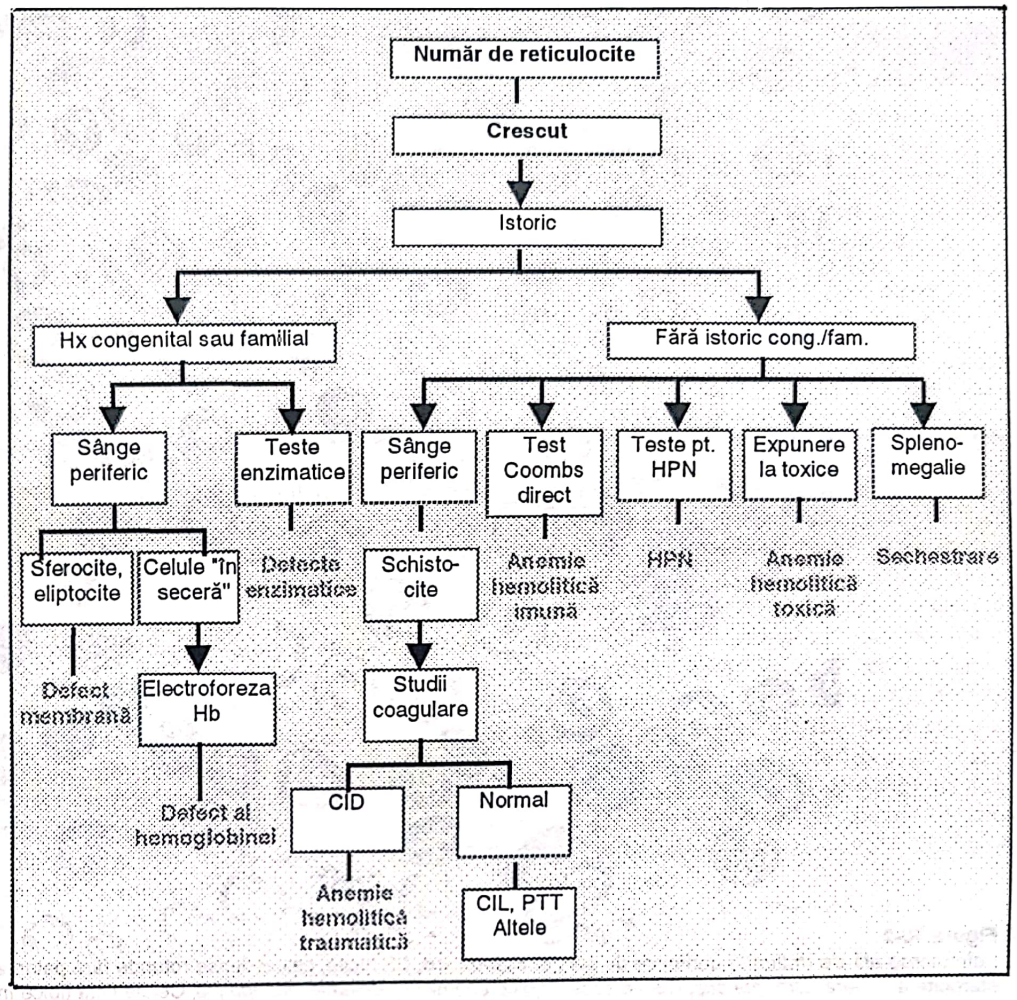


Figura 50-1

Algoritmul de diagnostic pentru anemiile cu reticulocitoză. CID=Coagulare intravasculară diseminată; H=istoric; CIL= coagulare intravasculara localizată; HPN=hemoglobinuria nocturnă paroxistică; PTT=purpura trombotică trombocitopenică.

Date de laborator. Pe frotiul de sânge periferic pot fi văzute celule caracteristice; în cazul SE sferocitoza poate fi confirmată de anomaliile prezente la testul de liză osmotică şi la testul de autohemoliză.

Tratament. Tratamentul (SE), constă în splenectomie, care înlătură principalul sediu în care sferocitele nedeformabile sunt scoase din circulaţie, datorită particularităţilor anatomice ale microcirculaţiei splenice. Aceasta nu este necesară în formele uşoare de boală, dar este de obicei recomandată dacă pacientul prezintă anemie. Din cauza riscului de septicemie, la copii, splenectomia se face cât mai târziu. În cazurile de litiază biliară şi inflamaţie este recomandată colecistectomia însă nu înainte de splenectomie pentru a nu favoriza apariţia litiazei biliare intrahepatice. Splenectomia poate fi indicată şi în EE dacă este prezentă o anemie suficient de severă; nu este însă la fel de eficientă ca în SE.

Anomaliile hemoglobinei

Deoarece hemoglobina este principala moleculă intracelulară a eritrocitului, anomaliile sale de structură sau de producţie, pot duce la hemoliză. Hemoglobina normală adultă (HbA) este compusa din două lanţuri α şi din două lanţuri β; variaţii ale oricăruia din aceste lanţuri pot determina anomalii. La adult sunt prezente cantităţi mici din alte două tipuri de hemoglobină: HbA2 şi HbF. HbF, care conţine două lanţuri α şi 2 lanţuri β, este principalul tip de hemoglobina din viaţa prenatală dar este înlocuită în cca. 6 luni, astfel că la adult ea reprezintă mai puţin de 1% din totalul hemoglobinei. HbA2, care conţine două lanţuri α şi două lanţuri δ este o componentă minoră reprezentând intre 2,5 şi 4 % din totalul hemoglobinemiei la adulţi. Anomaliile acestor hemoglobine nu determină simptome dar modificarea concentraţiei lor poate fi utilă pentru diagnostic.

Anomaliile structurale. Structura hemoglobinei este bine conservată în evoluţie, iar cele patru tipuri de lanţuri (α, β, γ şi δ) sunt foarte asemănătoare unul cu celălalt. Fiecare lanţ este în aşa fel pliat încât el poate conţine molecula intens hidrofobă de hem intr-un "buzunar" al hemului şi poate interacţiona cu celelalte lanţuri formând o moleculă tetramerică. În "buzunarul" hemului sunt necesare resturi specifice de aminoacizi pentru a reacţiona cu hemul şi a menţine fierul din hem în stare redusă.

Anomaliile structurale ale hemoglobinei constau de obicei în mutaţii ale uneia din genele care codifică lanţurile de hemoglobină. Aceste mutaţii sunt de obicei substituţii ale unei singure baze, ducând la înlocuirea aminoacizilor din moleculă, ceea ce modifică funcţia sau interacţiunile moleculare. Aceste anomalii pot fi :

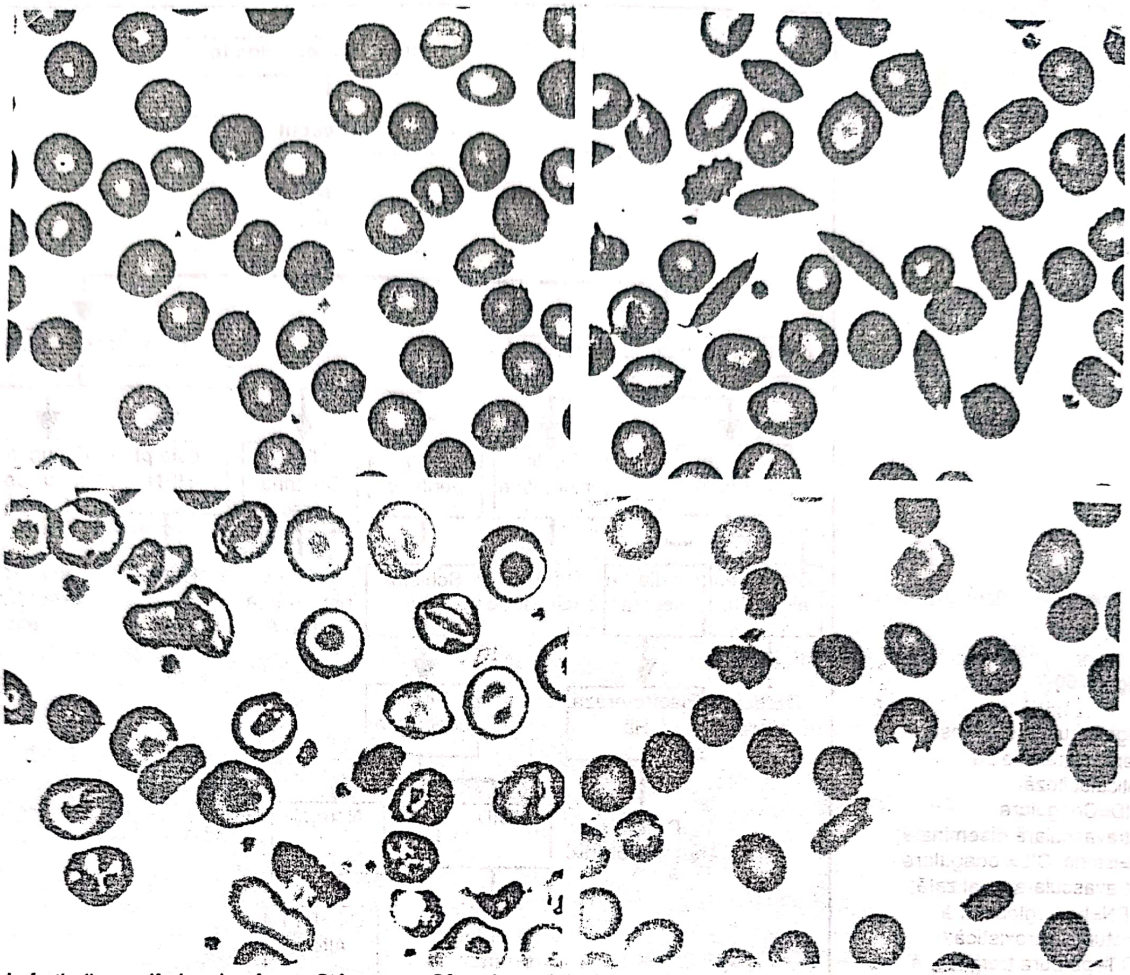


Figura 50-2
Fotomicrografii ale frotiurilor periferice de sânge. *Stânga sus*, Sferocite, celule dense rotunde fără paloare centrală la un pacient cu sferocite ereditare. *Dreapta sus*, Celule seceră tipice anemiei în siclemie. *Stânga jos*, Celule țintă tipice în talasemie. *Drepata jos*, Schistocite, tipice în anemia microangiopatică hemolitică.

1.Alterarea interacțiunii cu alte molecule de hemoglobină.
2.Alterarea stabilității moleculei de hemoglobină.
3.Alterarea preluării și cedării oxigenului.
4.Alterarea capacității de a reduce fierul oxidat din hem.
5.Alterări care nu modifică funcția sau interacțiunile hemoglobinei.

ALTERĂRI ALE INTERACȚIUNII CU ALTE MOLECULE DE HEMOGLOBINE (SICLEMIA și ALTE BOLI ÎNRUDITE)

Bazele bolii: Datorită faptului ca hemoglobina este stocată în eritrocit într-o concentrație aproape maximală, orice alterare a interacțiunii dintre moleculele învecinate poate determina precipitarea moleculelor. Cea mai frecventă și mai gravă dintre aceste anomalii este, în mod cert, substituția valinei cu glutamatul, în poziția β 6 (HbS). Această modificare permite formei deoxigenate a moleculei să formeze un dimer, deoarece acest rest se potrivește perfect cu o zonă complementară, hidrofobă, a unei molecule învecinate. Acest dimer este capabil să capteze alți dimeri asemănători și să formeze un lanț lung, iar câteva astfel de lanțuri (aprox.14) formează agregate intracelulare (paracristale). Acest proces duce la modificarea formei celulei, care capătă aspect de "seceră" (falciformă) și la creșterea marcată a viscozității intracelulare ceea ce scade deformabilitatea celulei. Aceste trei efecte participă la apariția simptomelor clinice.

Aceste reacții apar mai evident când există numai hemoglobina S, deci la homozigoți (HbSS), sau la dubli heterozigoți cu β talasemie, la care gena β talasemică este complet silențioasă (HbS-β^0 talasemia) (tabel 50-2). Ultima situație este ceva mai ușoară decât prima datorită concentrației scăzute a hemoglobinei intracelulare.
Formarea de paracristale este mult mai puțin ușor de evidențiat când apare în celula cu HbA, fie la purtătorul heterozigot obișnuit (tara de siclemie HbAS), fie la dublul heterozigot pentru HbS și o altă formă de talasemie care produce o mică cantitate de HbA (β^+ talasemia). HbF este și mai eficientă în a interfera această reacție, cantități mici de HbF putând diminua efectul de siclizare. HbC, care are lizina în poziția 6, este capabilă să ia parte la reacție; cei care sunt dublu heterozigoti pentru S și C au frecvent simptome clinice. Două alte hemoglobine anormale ($D_{\text{Los Angeles}}$ și O_{Arab}) deși mai rare decât HbC, cresc într-un mod asemănător producția de paracristale la dublu-heterozigoți, acești pacienți putând avea simptome foarte evidente clinic. Anomaliile celulare determinate de formarea de paracristale, au ca rezultat hemoliza, fie direct, fie prin alterarea membranei celulare. Oricum, sunt însă mai importante efectele acestor celule asupra circulației. Obstrucția arteriolară duce la hipoxie, care, dacă se repetă sau este extinsă determină

TABELUL 50-2 Sindroamele siclemice

Fenotip	Genotip	Hemoglobină (%)					Hb medie	Severitatea
		S	A	A_2	F	Altele		
Siclemia	SS	80-97	0	<3,5	1-15		7,5- 8,5	Marcată
S-β^0 Talasemia	S-β^0	80-95	0	>3,5	1-15		8,0-9,0	Marcată
S-β^+ Talasemia	S-β^+	70-90	10-25	>3,5	1-15		8,5 -10.0	Moderată
Tara de siclemie	AS	25-40	60-75	<3,5	<1		Normală	Virtual asimptomatică
Siclemie-HPFH	S-HPFH	65 - 85	0	< 2,5	10-30		8,0 - 13,0	Asimptomatică până la moderat severă
Boala SC	S.C.	50	0	< 3,5	1 - 3	C=50 %	8,5 - 12,0	Uşoară până la moderată

necroze şi leziuni viscerale. Creşterea vâscozităţii celulare duce la creşterea vâscozităţii sanguine, mai ales dacă hematocritul este de peste 30%, ceea ce determină anomalii de perfuzie cu hipoxie şi leziuni tisulare consecutive.

Date clinice. Efectele clinice ale siclemiei variază mult de la un pacient la altul şi de la o vârstă la alta. La copiii, splina este afectată prin acumularea de celule falciforme, ceea ce duce la un clearance insuficient al bacteriilor gram-pozitive, mai ales *Streptococcus pneumoniae*; din acest motiv, copiii sub 5 ani au un risc foarte mare de septicemie. Pacientul poate prezenta episoade dureroase declanşate de ocluziile vasculare din vasele oaselor lungi şi a altor zone. Aceste episoade au debut brusc, durează 5-10 zile, dispar de obicei fără sechele şi au tendinţa de a deveni mai frecvente când pacientul intră în decada a 2- a de viaţă şi de a se rări după ce împlineşte 30 ani.

Pacienţii cu siclemie sunt predispuşi la "pneumonie" sau la "sindrom toracic acut". Acestea denotă probabil alterarea circulaţiei pulmonare datorată ocluziei vaselor mici sau creşterii vâscozităţii sanguine; zona hipoxemică rezultată se poate infecta şi pacientul poate deveni febril. Acest proces poate fi foarte rapid progresiv, cu o accentuare tot mai mare a hipoxiei, ceea ce poate duce la siclizare în teritoriul arterial, cu rezultate dezastruoase: leziuni viscerale multiple (creier, pancreas, rinichi, ficat, măduva osoasă) datorate tulburărilor perfuziei. Când este afectat creierul, pacientul poate deveni comatos, fără semne neurologice de focar, dar poate să-şi revină complet după aplicarea tratamentului corespunzător (exsanguinotransfuzie). Alte organe pot fi afectate mai gradat de tulburările de perfuzie. Pot apare ulcere greu de vindecat, la nivelul zonelor distale ale membrelor inferioare. Oasele, în special capul femural şi capul humeral pot suferi procese de necroză aseptică. Poate apare insuficienţă renală sau cardiacă; de asemeni şi o retinopatie de neovascularizatie (proliferativă) iar prin hemoragii în umoarea vitroasă se poate instala cecitatea. Pot apare şi accidente vasculare cerebrale.

Pacientul cu boala SC poate avea o evoluţie mai benignă decât cel cu boala SS. Episoadele dureroase sunt mai puţin caracteristice şi mult mai rare. Unele complicaţii atribuite în principal hipervâscozităţii sanguine (sindromul "toracic acut ", necroza aseptică a umărului şi a şoldului, retinopatia) apar cu o frecvenţă asemănătoare şi în boala SC; aceasta se explică parţial prin creşterea vâscozităţii deoarece hematocritul este aproape normal.

Unele din efectele bolii sunt decelabile la examenul obiectiv. Este prezentat de obicei icterul scleral, iar vasele din conjunctivă se întrerup brusc. Retinopatia ischemică, cu "pete" hipoxice şi zone de neovascularizaţie (aşa-numitele "sea fans"), poate fi observată mai ales la periferia fundului de ochi. Apare frecvent cardiomegalie şi aproape întotdeauna sunt prezente sufluri cardiace. Splina nu este de obicei palpabilă la adulţii cu HbSS, dar este adesea mărită la cei cu HbSC sau alte forme, mai blânde. Dacă este prezentă necroza aseptică, poate fi redusă mobilitatea articulaţiei afectate; la nivelul şoldului această complicaţie poate fi demonstrată prin provocarea durerii la manevra de flexie şi de rotaţie internă. În zonele inferioare ale membrelor pelvine se pot observa ulcere sau cicatrici. Pot fi descoperite semne ale tulburărilor neurologice din antecedente.

Hipertensiunea este de obicei absentă; ea apare numai la pacienţii cu leziuni renale.

Date de laborator. Toţi pacienţii cu HbSS sunt anemici; este util a cunoaşte care este gradul lor obişnuit de anemie pentru că o modificare a acestuia poate semnala apariţia altor probleme clinice. Numărul de reticulocite trebuie să fie mult crescut; în caz contrar trebuie găsită o explicaţie. Numărul de leucocite şi de trombocite este frecvent ceva mai mare decât normal, probabil ca rezultat al asplenismului. Celulele siclemice sunt aproape întotdeauna detectate pe frotiul din sângele periferic (vezi fig.50-2). Bilirubinemia indirectă (neconjugată) este crescută. Creatininemia este scăzută sub valorile normale (dacă nu s-a asociat încă insuficienţa renală), datorită creşterii ratei de filtrare glomerulară a rinichiului care nu poate concentra urina. Pot avea şi proteinurie.

Diagnosticul hemoglobinopatiilor se face în primul rând prin electroforeza hemoglobinei. Deşi există teste care măsoară insolubilitatea HbS, ele sunt inadecvate pentru depistarea variantelor şi nu trebuie utilizate. O evaluare atentă a HbA_2 este utilă în detectarea tarei β-talasemice excepţie făcând cazurile în care este prezentă şi HbC.

Alte date de laborator şi radiologice sunt specifice complicaţiilor bolii. Necroza aseptică a oaselor poate fi adesea detectată prin examen radiologic dar uneori pot fi necesare tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară.

Tratamentul. Până curând, tratamentul siclemiei consta în tratamentul complicaţiilor ei. Crizele dureroase sunt tratate prin hidratare şi analgezice administrate în doze suficiente pentru a calma pacientul. Complicaţiile toracice sunt tratate

cu antibiotice (dacă se presupune a fi prezentă pneumonia), cu supliment de oxigen, şi dacă intervine hipoxia arterială, este necesară exsanguinotransfuzia. Retinopatia proliferativă este tratată prin laseroterapie. Pentru ulcerele membrelor inferioare se face tratament local. Efectele afectării viscerale cronice (insuficienţa renală şi cardiacă) necesită tratamentul uzual al acestor afecţiuni şi uneori şi transfuzii.

Transfuzia este rezervată complicaţiilor clinice specifice, incluzând (1) anemia progresivă (hemoglobina cu 20% sub nivelul uzual sau număr de reticulocite mult redus); (2) accident vascular cerebral incipient sau constituit, mai ales la copii; (3) sindromul toracic acut progresiv sau sindrom acut de afectare multiorganică (este recomandată exanguinotransfuzia rapidă, imediată [vezi mai departe]). (4) intervenţii chirurgicale extinse şi prelungite. Rolul transfuziei la gravide este controversat, majoritatea datelor sugerând că nu este necesară transfuzia cronică.

Recent, s-a arătat că utilizarea hidroxiureei la pacienţii cu HbSS este benefică, prin creşterea nivelului Hb fetale. Doza trebuie atent ajustată, deoarece principalul efect toxic este supresia medulară.

Prognostic. Mortalitatea prin siclemie apare fie în prima copilărie fie la vârsta adultă. La copil, mortalitatea este crescută prin infecţii severe şi pneumonii, dacă nu se aplică profilaxia cu penicilină. Adulţii tineri încep să decedeze ca urmare a complicaţiilor, vârsta medie de deces fiind de 46 ani pentru femei şi 43 ani pentru bărbaţi. În boala HbSC, vârsta medie de deces este de aproximativ 63 ani pentru femei şi de 60 ani pentru bărbaţi

ALTERAŢII ÎN STABILITATEA MOLECULEI DE HEMOGLOBINĂ

Bazele bolii. Molecula hemoglobinei a evoluat către o structură stabilă; destabilizarea acestei organizări duce la denaturarea moleculei de hemoglobină şi la precipitarea ei intracelulară cu formare de corpi Heinz (cel mai bine evidenţiaţi în coloraţie supravitală). Prezenţa unui corp insolubil intracelular determină modificări membranare şi face ca celula să fie reţinută în splină, ceea ce duce la hemoliză. Catabolismul hemului din hemoglobina denaturată este diferit de cel al hemului obişnuit; are ca rezultat mai curând un produs de culoare brună - dipirol (mezobilifucsina) decât un tetrapirol (bilirubina şi metaboliţii ei); dipirolul este excretat în urină sub forma unui pigment hipercrom.

Date clinice şi de laborator. Majoritatea acestor hemoglobine anormale pot fi detectate prin electroforeză. Dacă splina este înlăturată, este uşor de demonstrat prezenţa corpilor Heinz. Instabilitatea hemoglobinei poate fi demonstrată prin încălzirea unei soluţii la 52 ^{0} C cu o mică cantitate de propranolol şi observarea unui precipitat.

ALTE HEMOGLOBINOPATII SEMNIFICATIVE Pe măsură ce oxigenul este preluat de molecula tetramerică de hemoglobină, subunităţile se îndepărtează una de cealaltă, astfel că moleculele următoare de oxigen sa fie mai uşor preluate decât prima. Acest proces poate fi alterat prin modificări ale aminoacizilor din structura oricărei interfeţe, astfel încât oxigenul este fie legat mai strâns, fie este cedat mai uşor decât în mod normal. În primul caz, se va produce o hipoxie tisulară relativă, iar pacientul va deveni poliglobulic; în ultimul caz, va deveni anemic. Aceste anomalii sunt rare şi cel mai bine depistate prin electroforeză şi prin studiul curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Pentru a putea capta oxigenul, molecula de fier din hem trebuie să fie sub formă feroasă. Sub această formă el este capabil sa reacţioneze cu moleculele învecinate de histidină, situate de fiecare parte a "buzunarului" hemului. Dacă oricare din aceste histidine este înlocuită (de obicei cu tirozină), fierul nu poate fi redus şi pacientul va prezenta methemoglobină.

ANOMALII ALE BIOSINTEZEI. Un mare număr de anomalii ale genelor globinei pot întrerupe biosinteza acesteia; când acestea apar este folosit termenul generic de talasemie. Anomalia poate afecta oricare din genele globinei α, β, γ, δ, ε, sau ξ; însă doar cele care interesează genele α sau β globinei prezintă importanţă clinică (Tab.50-3).

Sindromele β talasemice. Primele descrise au fost anomaliile genei β globinei. Când numai una din cele două gene ale β globinei este afectată (starea de heterozigot),apare doar o formă uşoară de anemie (Hb de 11 g/dl ± 1 g/dl)., cu microcitoză şi volum corpuscular mediu (VCM) scăzut (77±5 fl) şi o măduvă uşor hiperactivă. Tabloul sângelui periferic este foarte asemănător cu cel din anemia feriprivă, cu care boala poate fi uneori confundată. Nivelul HbA $_2$ este crescut (>4%) şi cantitatea de HbF poate fi şi ea crescută. Această formă este relativ asimptomatică.

Când ambele gene β ale globinei sunt anormale, consecinţele sunt mult mai serioase. Dacă anomalia constă într-o genă care nu produce hemoglobină, pacientul va avea β-talasemie majoră. Aceasta este caracterizată de o anemie severă, care necesită transfuzii sanguine de la vârste mici, cu celule intens hipocrome, în "semn de tras la ţinta" (vezi fig.50-2), care au frecvent incluziuni datorate precipitării excesului de lanţuri de α-globină; reticulocitoza este limitată la aceşti bolnavi (este oarecum mai redusă decât ar fi de aşteptat după severitatea anemiei) şi măduva prezintă hipercelularitate eritroidă marcată. Deşi în mare măsură anemia este datorată eritropoiezei ineficiente, eritrocitele sunt în plus hemolizate prematur, probabil din cauza anomaliilor determinate de precipitarea lanţurilor globinei α. Supraproducţia eritroidă medulară poate duce la deformări osoase la nivelul capului, feţei, cutiei toracice, pelvisului; se pot acumula mase de ţesut eritroid extraosos. Aceşti pacienţi necesită transfuzii încă de la vârste fragede şi au tendinţa de a acumula fierul provenit din sângele transfuzat şi din absorbţia excesivă.

La alţi pacienţi, defectul poate să nu afecteze sinteza într-o aşa de mare măsură (gena talasemiei β^+); aceştia vor avea o anemie mai moderată, necesitând transfuzii la intervale mult mai mari. Şi celelalte manifestări ale bolii sunt mult mai puţin evidente.

În momentul de faţă cel mai bun tratament disponibil pentru pacienţii cu β-talasemie majoră este transfuzia. Hipertransfuzia până la asigurarea unui nivel aproape normal de hemoglobină previne multe din complicaţiile tardive ale bolii (în special deformările osoase şi splenomegalia masivă cu hipersplenism), dar cu preţul unor cantităţi de sânge uşor peste cele necesare. Transplantul medular la vârste mici şi-a dovedit eficienţa la acei pacienţi care au avut donator înrudit,

TABELUL 50-3 Clasificarea talasemiei

	Genele α globinei	Hemoglobina anormala	Hemoglobină normală	Severitatea clinică
Talasemia α				
α_2 heterozigot	3	Bart's (γ4) (?)	Normală	Asimptomatică
α_2 homozigot	2	Bart's (γ4)	Anemie uşoară	Asimptomatică
α_1 heterozigot	2	Bart's (γ4)	Anemie uşoară	Asimptomatică
α_1 / α_2 dublu heterozigot	1	Bart's (γ4); Hb H	Anemie moderată, corpii Heinz-like.	Uşoară
α_1 homozigot	0	Numai Bart's	Mortalitate în copilărie (hidrops fetal)	Severă
Talasemia β				
β^0 sau β^+heterozigot	4	HbA_2 crescută	Anemie uşoară	Uşoară
β^0/ β^+, β^+/β^+ dublu heterozigoţi	4	HbF şi HbA2 foarte crescute	Anemie/hipocromă moderat- marcată	Moderată
β^0 homozigot	4	HbF foarte crescută	Anemie hipocromă foarte severă	Severă

corespunzător.

Sindromele talasemice. Fiecare cromozom 16 conţine în mod normal 2 gene identice ale α globinei (indicând faptul că reduplicaţia s-a produs recent); astfel genomul conţine un total de 4 gene ale α globinei. Cea mai frecventă cauză a talasemiei α este eliminarea uneia din genele globinei de pe un cromozom datorită unui "crossing over" inegal; gena rezultată este numită gena a_2 talasemică şi are o frecvenţă de aprox. 0,30 în populaţiile africane. La heterozigoţi apare o minimă scădere a hemoglobinei şi hematocritului; la homozigot, pacientul poate fi uşor anemic, dar în rest, fără probleme. Este frecventă confuzia cu anemiile prin deficit de fier.

La populaţiile neafricane, ambele gene ale globinei α de pe acelaşi cromozom pot lipsi sau pot fi inoperante; această "genă" este numită gena α_1 talasemică. Heterozigotul este asemănător cu homozigotul cu α_2 talasemie; în ambele cazuri există două gene ale α globinei care sunt încă operante. Starea de homozigot cu α_1 talasemie este fatală, înainte sau la naştere, deoarece nu se produc nici un fel de lanţuri nonβ-globulinice. Aceşti copii sunt extrem de anemici şi de hidropici. Starea de dublu heterozigot $\alpha_1\alpha_2$ talasemici, constă într-o singură genă activă a α-globinei şi, ca rezultat, moleculele de β-globină produse în exces se vor combina formând tetrameri care conţin patru molecule de β-globină (β_4), numiţi HbH. Aceşti tetrameri β_4 sunt observaţi sub formă de precipitate pe frotiul din sânge, în coloraţie supravitală. Sunt instabili şi produc anemie hemolitică cu pigmenturie, ca şi celelalte hemoglobine instabile (vezi anterior)

Diagnosticul sindroamelor de α talasemie minoră la adult este dificil dacă nu se apelează la analiza ADN -ului pentru a detecta lipsa genelor. La nou- născuţi poate fi observată prezenţa de tetrameri de lanţuri γ numiţi hemoglobina Bart`s. Hemoglobina H este de asemenea detectată ca o hemoglobină cu migrare rapidă şi cu instabilitate la testele pentru hemoglobine instabile.

Anomalii enzimatice

Eritrocitul are o gamă limitată de căi metabolice, constând din: (1) Calea glicolitică, (2) Şuntul hexozo-monofosfat (HMP), şi (3) Căile catabolismului nucleotidelor. Deficitele congenitale, care pot afecta oricare din aceste căi, pot determina anemie hemolitică

CALEA GLICOLITICĂ

Bazele bolii. Eritrocitul conţine enzimele căii glicolitice dar nu şi elementele necesare oxidării ulterioare prin ciclul acidului citric. Din această cauză, toată energia necesară trebuie generată de un sistem mai puţin eficient. Au fost descrise deficite ale aproape tuturor enzimelor glicolizei, dar ele apar rar, excepţie făcând deficitul de piruvat-kinază, ultima enzimă a acestei căi.

Efectul cel mai important al defectelor căii glicolitice este spolierea energetică a celulei. În balanţa globală, sunt utilizate în reacţiile de fosforilare 2 molecule de ATP şi sunt generate 4 molecule de ATP; orice întrerupere a acestei secvenţe poate dezechilibra un echilibru deja precar. Deşi nu este clar cum depleţia energetică poate duce la hemoliză, aceasta apare fără a se decela modificări morfologice ale eritrocitului.

Date clinice. Gradul anemiei este foarte variabil chiar şi în cazul defectului unei singure enzime Atunci când deficitul duce la hemoliză severă, semnele clinice sunt de obicei prezente de la naştere. Când defectele sunt mai puţin severe, semnele clinice apar numai în condiţii de stres al eritropoiezei, cum ar fi, de exemplu, infecţiile. Deficitul de piruvat-kinază este de obicei evident numai la nivel eritrocitar; o parte din celelalte deficite enzimatice (de exemplu triozo-izomeraza) determină şi manifestări neurologice şi pot duce la moarte timpurie.

Date de laborator. Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea deficitului enzimatic. Pentru piruvat-kinază, trebuie procedat cu atenţie deoarece această anomalie poate fi

ușor trecută cu vederea; există teste de screening care pot depista anomalii moderate și severe. Mai recent, pentru un număr de deficite enzimatice a fost identificat defectul din structura ADN-ului; pentru depistarea acestora au fost utilizate tehnici de genetică moleculară.

Tratamentul și prognosticul. Splenectomia este utilă în tratamentul deficitului sever de piruvat-kinază; astfel este înlăturat sediul de sechestrare unde eritrocitele tinere (conținând mitocondrii reziduale și având astfel o capacitate restantă de a produce ATP), rămân în mod normal 1-3 zile. Frecvent, prin acest procedeu se pot evita transfuziile.

Șuntul HMP. Una din funcțiile importante ale eritrocitului este menținerea în stare redusă a fierului din hemoglobină, când celula circulă printr-un mediu oxidativ. Aceasta se realizează în principal prin generarea de protoni din metabolismul glucozo 6 fosfatului. Disfuncția acestui sistem permite radicalilor oxidativi să oxideze hemoglobina și proteinele membranare, ducând la hemoliza celulei.

Deficitul glucozo - 6 - fosfat dehidrogenazei. Etapa inițiala a șuntului HMP este dehidrogenarea glucozo - 6 - fosfatului de către enzima glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Această enzimă, a cărei genă este localizată pe cromozomul X, este frecvent deficitară la populațiile expuse la malarie. Bărbații hemizigoti sunt mai sever afectați decât femeile heterozigote; homozigoții sunt rari. Au fost identificate peste 400 de defecte, multe la nivelul ADN-ului. Rezultatul defectului variază de la absența deficitului enzimatic, până la un deficit foarte sever. Tipul "sălbatic" de enzimă este numit B; aproximativ 30% din africani au o variantă cu activitate normală, A^+, iar alți 10% au o variantă defectivă, A .Aceștia din urmă fac hemoliză atunci când sunt expuși unui stres oxidativ, (de exemplu medicamente sau infecții) dar în condiții obișnuite sunt normali. Indivizii cu origine mediteraneeană au frecvent o variantă mai defectivă și pot prezenta hemoliză în cea mai mare parte a timpului. Unii din aceștia sunt predispuși la hemoliză severă după ingestia de fasole "fava" (favism).Au fost incriminate multe substanțe în declanșarea hemolizei, dar numai câteva au acest efect pe celulele cu deficit enzimatic moderat (tabel 50-4)

TABELUL 50-4 Medicamentele care determină hemoliza la pacienții cu deficit de glucozo-6 fosfat dehidrogenază

I. Antimalarice
  1. Primiquine
  2. Pamaquine
II. Sulfonamide și sulfone
  1. Sulfanilamide, sulfapiridină, sulfadimidină
  2. Dapsona, sulfoxonă
  3. Septrin
III. Variate
  1. Nitrofurani
  2. Analogi ai vitaminei K
  3. Probenecid
  4. Albastru de metilen

Anemiile hemolitice dobândite

Cu o singură excepție (hemoglobinuria paroxistică nocturnă HPN), anemiile hemolitice dobândite sunt caracterizate de faptul ca eritrocitele inițial normale, sunt distruse în torentul circulator datorită modificărilor celulare ce apar sub influența unor factori exogeni, cum ar fi de exemplu anticorpii sau toxinele. (vezi tab. 50 - 1).

CAUZELE DISPLASTICE. În sindroamele mielodisplazice, eritrocitele sunt adesea anormale și nu au o supraviețuire normală. Singurul caz în care problema e considerată ca fiind în principal o anemie hemolitică este hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

CAUZE IMUNE. Probabil că cele mai frecvente cauze de anemie hemolitică dobândită sunt cele imune, în care un anticorp este principalul factor care determină distrucția celulară (tabel 50-5). Testul direct antiglobulinic (Coombs), care evidențiază anticorpii IgG și fragmentele complementului de pe suprafața membranei eritrocitului, este pozitiv în peste 98% din cazuri și reprezintă un excelent test de screening. Sindromul clinic depinde de izotipul și de caracteristicile de reacție ale anticorpilor; în mod deosebit de capacitatea acestuia de a reacționa cu celulele la temperatura normală a corpului.

Anticorpii reactivi " la cald" (anticorpi "la cald")

Bazele bolii. Majoritatea autoanticorpilor capabili să reacționeze cu antigenul lor (care este de obicei o proteină a membranei) la 37^0 C sunt IgG. Ei se atașează la eritrocit și pot reacționa cu receptorii de pe fagocite (mai ales cele din splină) ducând la distrucția celulelor. Când acest proces este incomplet rezultă sferocite care pot fi apoi sechestrate în splină. Nu întotdeauna se produce fixarea complementului; când aceasta are loc, hemoliza va fi mai severă. Rar, complementul poate produce direct liza celulelor.

Anticorpii "la cald" IgG, pot lua naștere în absența oricărei alte boli, ca o eroare izolată a sistemului imun (idiopatică). Ei pot fi descoperiți însă și în boli ale sistemului imun, ca de exemplu boli maligne (leucemia limfatică cronică, limfoame), boli virale care afectează sistemul imun (infecția cu HIV sau virus Ebstein-Barr), anomalii mai complexe ale sistemului de autorecunoaștere imună (de exemplu lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă), și în anomalii congenitale ale sistemului imun. În copilărie, anticorpii IgG pot apare în cursul răspunsului la infecții virale, dar la adulți această situație este rară.

Manifestările clinice și de laborator. Gradul anemiei este foarte variabil dar frecvent este sever; boala poate fi fatală în lipsa tratamentului adecvat. Exceptând paloarea și poate splenomegalia, care rar este masivă, datele clinice obiective sunt sărace. Numărul celorlalte celule sanguine este normal, deși uneori, nu chiar rar, poate apărea și o trombocitopenie imună concomitentă. În sângele periferic pot fi văzute de obicei sferocite (asemănătoare celor din fig.50-1), iar testul Coombs direct poate fi pozitiv, indicând prezența de IgG, singură sau în asociere cu complementul (C 3).

TABELUL 50-5 Caracteristicile anticorpilor în anemia hemolitică imună

	Boala anticorpilor la cald	Boala aglutininelor la rece	Hemoglobinuria paroxistică la rece	Reacţie imună declanşată de medicamente, tip 1	Reacţie imună declanşată de medicamente, tip 2
Izotipul anticorpului	IgG (rar IgA)	IgM	IgG	IgG	IgM, IgG
Temperatura optimă de reacţie	37° C	0° C	0° C	37° C	37° C
Testul Coombs direct	IgG ± C3	Numai C3	Numai C3	Numai IgG	Numai C3
Aglutinare în ser fiziologic	Absentă (rar +)	++++	+	0-+	0-++ cu medicamentul
Liza/prin complement *in vitro*	Rar	Slabă	Bună	Absentă	Uneori bună
Severitate clinică	Uşoară până la severă	Uşoară până la moderată	Moderată până la severă	Uşoară până la medie	Uşoară până la severă
Răspunsul la prednison	Frecvent	Absent	Frecvent	Dacă e necesar	Nu e necesar
Răspunsul la splenectomie	Frecvent	Rar	Absent	Nu e necesară	Nu e necesară

Tratament. Tratamentul are scopul de a reduce producţia de anticorpi sau de a diminua hemoliza celulelor afectate de anticorpi. Se administrează prednison, iniţial în doze de aproximativ 1 mg /kg (60 mg la adult). Dacă este eficient doza este redusă rapid la 20 mg/zi; apoi este scăzută lent până la atingerea dozei minime eficiente. Dacă este posibil, se face tratament alternant cu prednison (o doză la două zile).Dacă prednisonul este ineficient sau doza necesară pentru menţinerea remisiunii este prea mare (peste 20 mg la două zile), este luată în consideraţie splenectomia; acest procedeu ameliorează hemoliza la 80% din pacienţi, mai ales dacă anticorpii nu sunt fixatori de complement. Dacă atât prednisonul cât şi splenectomia au eşuat, poate fi administrat un chimioterapic - ciclofosfamida (100 mg/zi, la adult) sau azatioprina. Răspunsul la chimioterapice se poate instala în câteva săptămâni.

Anticorpii reactivi la rece

Bazele bolii. Anticorpii care reacţionează cu antigenele polizaharidice se leagă mai intens la temperaturi reduse. Aceşti anticorpi sunt de obicei Ig M (aglutinine "la rece") dar pot fi şi IgG (anticorpi Donath Landsteiner). Aceşti anticorpi nu produc hemoliză prin interacţiunea cu fagocitele, deoarece ei nu sunt reactivi la temperatura corpului şi deci nu se vor găsi fixaţi pe suprafaţa eritrocitului atunci când acesta este în apropierea unui fagocit. Ei sunt anticorpi fixatori de complement şi, în cea mai mare parte, hemoliza declanşată de ei este secundară acestei reacţii.

Aglutininele la rece iau naştere fie ca paraproteine, din proliferarea monoclonală a limfocitelor (boala cronică a aglutininelor la rece), sau ca răspuns la infecţii virale (*Mycoplasma pneumoniae*, virusul Ebstein-Barr al mononucleozei infecţioase). Anticorpii Donath-Landsteiner apar ca o complicaţie a sifilisului, ca răspuns în bolile virale ale copilăriei, sau ca o boală autoimună.

Caracteristici clinice şi de laborator ale bolii aglutininelor la rece. Aglutininele la rece pot determina aglutinarea eritrocitelor în venulele periferice, ducând la acrocianoză, o coloraţie purpurică a extremităţilor distale ale membrelor. Uneori, această aglutinare determină dureri în timpul ingestiei de alimente sau lichide reci. În general, lipsesc alte simptome. Splina poate fi mărita.

Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea prezenţei anticorpilor aglutinanţi la rece, în serul pacientului. Mici cantităţi de aglutinine la rece pot apare şi în serul normal, dar ele sunt prezente în concentraţii mult mai mari în serul bolnavilor simptomatici. În afara de titrul lor (cea mai mare diluţie de ser care va mai produce aglutinare), este importantă şi specificitatea anticorpilor (vezi tabel 50-6).

Anticorpii anti I reacţionează mai intens (la un titru mai înalt) cu celulele adulte decât cu eritrocite fetale (cord) şi sunt întâlniţi în boli limfoproliferative mai benigne (gamapatie monoclonală benignă, leucemie limfatică cronică) sau în infecţiile cu *M. pneumoniae*. Anticorpii anti -I reacţionează mai puternic cu celulele fetale decât cu cele adulte şi sunt descoperiţi în limfoame mai agresive şi în infecţia cu virusul Epstein-Barr. La aproape toţi pacienţii cu boala aglutininelor la rece, testul Coombs este pozitiv cu ser antiC3 şi negativ cu ser anti IgG reci

TABELUL 50-6 Specificitatea aglutininelor la rece legată de aspecte clinice

Specificitate	Reacţia cu eritrocitele	Cauze neoplazice	Cauze infecţioase
Anti-I	Adult > fetal	Benign monoclonal, LLC	Mycoplasma
Anti-i	Fetal>adult	Limfom agresiv	Mononucleoză infecţioasă
Anti Pr	Adult= fetal	De obicei benign	

LLC leucemie limfatică cronică

Gradul de anemie este foarte variabil dar de obicei nu este sever; hematocritul este de obicei mai scăzut iarna decât vara în zonele cu sezon rece. Aglutinarea (care este diferită de formarea de rulouri), poate fi observată pe frotiul din sânge periferic. VCM poate fi fals crescut datorită aglutinării, fapt ce poate fi evitat prin încălzirea preparatului înainte de examinare.

Hemoglobinuria paroxistică la rece (HPR), care este determinată de anticorpi IgG reactivi la rece, este o boală rară, dar cu manifestări clinice severe, mai ales în forma postvirală întâlnită la copii. Apare frecvent ca o hemoglobinurie care survine după expunere la frig, dar se poate manifesta uneori numai ca o anemie hemolitică. Unii pacienți au fenomene Raynaud dar fără acrocianoza întâlnită la pacienții cu aglutinine la rece. Testele Coombs directe pot fi pozitive cu antiC3 și negative cu antiIgG; la mulți pacienți testul Coombs direct cu reactivi uzuali este negativ. Eritrocitele normale se pot liza după ce au reacționat cu serul pacientului și cu o sursă de complement la 0 grade și au fost ulterior incubate la 37 grade C.(testul Donath-Landsteiner). Acest test nu este foarte sensibil.

Tratamentul. Evitarea frigului are o importanță imensă, reducând de obicei hemoliza și celelalte semne clinice. În boala aglutininelor la rece cantitatea de anticorpi din ser poate fi rapid îndepărtată, dar temporar, prin plasmafereza integrală (efectuată cu prudență astfel încât să nu determine o răcire a sângelui). Aceasta este necesară la pacienții care sunt supuși intervențiilor chirurgicale și necesită anestezie generală. Chimioterapia cu agenți alkilanți poate fi oarecum benefică la unii pacienți cu sindrom cronic al aglutininelor la rece. La pacienții cu LLC sau limfom, este indicată chimioterapia adecvată pentru boala de fond; deoarece anticorpul este un produs al tumorii, el poate fi utilizat ca marker pentru evaluarea volumului tumoral.

Hemoglobinuria paroxistică la rece poate fi tratată cu prednison, ca și alte anemii hemolitice mediate de IgG însă splenectomia sau administrarea de gammaglobuline intravenoase nu sunt utile. HPR cronică poate necesita chimioterapie cu agenți alkilanți sau antimetaboliți. Varianta tranzitorie a copilului poate fi de obicei tratată cu transfuzii, atunci când ele sunt necesare

ANEMIA HEMOLITICĂ IMUNĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE (AHIM)

Bazele bolii. Medicamentele pot produce un răspuns imun care va determina anemie hemolitică autoimună prin două mecanisme:tipul 1, în care medicamentul (de exemplu α-metildopa) poate modifica una din proteinele de suprafață, care devine astfel antigenică (anticorpii care iau naștere vor da reacție încrucișată cu proteina anormală, inducând hemoliza, chiar și când medicamentul nu mai este prezent), și tipul 2 în care medicamentul joacă rolul de haptenă prin combinarea sa cu o proteină de suprafață a eritrocitului, iar anticorpii rezultați vor determina hemoliza numai în prezența medicamentului.

În ambele cazuri, hemoliza este rezultatul aceleiași reacții ca și în anemia hemolitică neindusă de medicamente: anticorpii IgG (cea mai obișnuită formă) reacționează cu fagocitele ducând la sferocitoză, iar anticorpi IgM fixează complementul determinând hemoliza.

Date clinice și de laborator. În tipul 1 de AHIM, hemoliza apare la 3-6 săptămâni după inițierea tratamentului respectiv și continuă încă 3-4 luni după întreruperea acestuia; sferocitoza este evidentă și testul Coombs direct este pozitiv cu ser anti IgG. Anticorpii antieritrocitari (îndreptați împotriva eritrocitelor normale) pot fi depistați în ser fără a fi adăugat și medicamentul incriminat. În tipul 2 de AHIM, hemoliza apare la 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului (cu condiția ca pacientul să nu fi fost sensibilizat anterior, caz în care hemoliza apare după 1-5 zile); sferocitoza poate fi prezentă, iar testul Coombs direct este de obicei pozitiv numai cu ser antiC3. Excepție face penicilina, la care testul Coombs direct este pozitiv numai cu ser antiIgG. Anticorpii nu pot fi depistați în ser dacă nu se adaugă și medicamentul incriminat.

Tratamentul. Întreruperea medicamentului incriminat, este de obicei suficientă.

CAUZE TRAUMATICE DE ANEMIE HEMOLITICĂ (ANEMIA HEMOLITICĂ TRAUMATICA) (AHT)

Bazele bolii. Eritrocitul normal este astfel construit încât este capabil să circule de-a lungul sistemului vascular, în contact cu endoteliul, fără a fi lezat. Când apar obstrucții incomplete în microvascularizație sau suprafețe neendotelizate (de obicei proteze valvulare și vasculare), celulele pot fi distruse prin trauma determinată de fluxul sanguin. Rezultatul este hemoliza intravasculară caracterizată prin prezența de scizicite (vezi fig.50-2). Cele mai frecvente obstacole în microvascularizație sunt benzile de fibrină asociate procesului de coagulare intravasculară diseminată (CID) sau localizată (CIL). Acest obstacol trebuie să fie la nivel arteriolar, pentru că numai aici presiunea exercitată de fluxul sanguin este suficient de mare pentru a liza celulele. Eritrocitele se mulează pe aceste benzi de fibrină și sunt tăiate în două prin presiunea exercitată de fluxul sanguin. Membranele fragmentelor rezultate se realipesc, eritrocitele continuând să circule cu forma modificată datorită acestei îmbinări: ele se numesc schizocite. Adevăratele schizocite au puncte ascuțite la nivelul zonei de îmbinare și sunt indicatori ai hemolizei traumatice.

Date clinice și de laborator. Datele clinice și de laborator variază mult în funcție de cauza obstacolului intravascular (Tab. 50-7). În toate cazurile trebuie să fie prezente schizocitele pe frotiul din sângele periferic și semnele de hemoliză intravasculară (creșterea hemoglobinemiei, a LDH, hemosiderinuria, posibil hemoglobinuria). Uneori este prezentă și trombocitopenia, mai ales în CID și în purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic-uremic (PTT-SHU) (vezi mai departe). CID este ușor de diagnosticat prin prelungirea timpului de protrombină și de tromboplastina parțială, scăderea fibrinogenului și creșterea produșilor de degradare ai fibrinei. Trombocitopenia și semnele de consum al procoagulanților nu sunt de obicei prezente în cauzele macrovasculare de hemoliză traumatică. Protezele valvulare cardiace defecte sunt cea mai frecventă cauză de anemie hemolitică prin trauma macrovasculară. Tipurile mai vechi de proteze, conțineau plastic care nu se endoteliza. Astăzi, prezența unei AHT semnalează mai

TABELUL 50-7 Caracteristicile diferitelor tipuri de anemie hemolitică traumatică

	Schizocite	Trombocitopenie	TP şi Ttp prelungite	Creşterea produşilor de degradare a fibrinei
Macrovasculară (proteze)	Da	Nu	Nu	Mică
Microvascular				
Purpură trombotică trombocitopenică	Da	Marcată	Nu	
Coagularea intravasculară diseminată	Da	Moderată	Da	Mică
Altele	Da	Nu severă	Nu	Marcată
				Mică

TP=timp de protrombină
Ttp= timp de tromboplastină parţială.

curând o plasare defectuoasa a valvei. AHT apare numai atunci când există o mare diferenţă de presiune, de obicei de-a lungul unei fisuri perivalvulare. Rar, deschiderea unei valve aortice poate fi prea redusă pentru a permite o ejecţie ventriculară adecvată, ducând la turbulenţă şi la traumatizarea eritrocitelor.

PTT şi sindromul înrudit, SHU, sunt cauze relativ frecvente de AHT. Sunt caracterizate de prezenţa de cheaguri fibrinoase arteriolare, determinate probabil de dezendotelizarea arteriolelor mici. Aceste leziuni sunt extinse în PTT, pe când în SHU ele apar iniţial la nivel renal. Cheagurile conţin trombocite şi fibrină iar numărul de trombocite scade, adesea sever. Simptomele clinice depind de localizarea şi de extensia acestor leziuni, dar în mod clasic, includ tulburări neurologice (comportament bizar, semne neurologice nonfocale, comă) şi insuficienţă renală (mai ales în SHU). O tulpina de *E. coli* (0157:H7) a fost din ce în ce mai mult incriminată în apariţia sindromului, dar nu s-a stabilit încă relaţia directă de cauzalitate. Şi alte microorganisme care ca şi *E. coli* 0157:H7 produc o toxină "shiga", au fost implicate în patogeneza PTT şi SHU. CID, în care cascada coagulării este iniţial activată în plasma circulantă, duce la formarea de cheaguri de fibrină. Când acestea sunt localizate în zone în care presiunea fluxului este suficient de mare pentru a rupe eritrocitele, apare hemoliza. În acest proces sunt consumate trombocitele şi substanţele procoagulante, dar numărul de trombocite nu scade atât de mult ca în PTT, dacă nu există şi un alt motiv adiţional, cum ar fi complexele imune. Datorită faptului că formarea de cheaguri este un proces atât de extins, rezultă o cantitate foarte mare de produşi de degradare ai fibrinei; aceştia sunt detectaţi ca monomeri de fibrină, D-dimeri ş.a. (vezi capitolul 53,pag.415).

Există numeroase alte condiţii care duc la ruptura traumatică a eritrocitelor în circulaţie; în aproape toate cazurile există coagulare intravasculară localizată şi datele de laborator sunt asemănătoare celor întâlnite intr-o formă mai uşoară de PTT. Hipertensiunea arterială malignă poate eroda arteriolele renale ducând la astfel de tulburări. Unele cancere, mai ales adenocarcinoamele extinse pot determina CIL; la fel şi malformaţiile arteriovenoase congenitale (hemangioame).

Tratament. Exceptând PTT, ţinta principală a tratamentului este boala de fond (dacă este posibil). Poate fi necesară înlocuirea protezei valvulare defecte sau a unor proteze intravasculare; hotărârea se ia în funcţie de severitatea hemolizei. Este important tratamentul septicemiei sau al altor cauze de CID, deoarece alte măsuri (transfuzii de trombocite, de procoagulanţi) vor avea eficienţă limitată dacă boala de fond persistă.

PTT uşoară poate răspunde uneori la transfuzii de plasmă, dar în majoritatea cazurilor necesită plasmafereze frecvente şi intensive. Ele trebuie începute imediat ce a fost pus diagnosticul şi trebuie uneori continuate câteva săptămâni. De obicei se administrează prednison (1mg/kg), iar în unele cazuri, se poate folosi şi vincristină 1 mg/m^2/săptămână. Indicatori utili pentru aprecierea răspunsului sunt hematocritul, numărul de trombocite şi LDH plasmatic. Dacă măsurile terapeutice iniţiale nu dau rezultate în 7-10 zile, este frecvent necesară splenectomia.

CAUZE TOXICE DE HEMOLIZĂ. Membrana eritrocitară poate fi alterată de toxine exogene sau endogene, produse în organism (tabel 50-8). Aceste modificări pot să nu aibă corespondent morfologic şi pot fi cel mai uşor suspectate dacă este cunoscut istoricul bolii.

Toxine endogene

Insuficienţa hepatică. Când intervine insuficienţa hepatică uşoară, eritrocitul va avea o membrană superfluă şi se va prezenta ca o celulă ţintă. Acest defect este dobândit în câteva zile şi de celulele normale transfuzate, dar nu duce la o reducere a duratei de viaţă a eritrocitului. În insuficienţa hepatică severă, apar modificări mai avansate ale membranei, caracterizate din punct de vedere biochimic printr-o creştere a concentraţiei fosfolipidelor (raportul fosfolipide/colesterol>1) iar din punct de vedere morfologic prin forme bizare "ţepoase". Acestea sunt numite echinocite şi au o membrană rigidă; când celulele circulă îşi pierd ţepii caracteristici şi devin acantocite. Acestea sunt distruse intrasplenic. Prezenţa lor este semn de prognostic negativ.

Insuficienţa renală. Ocazional, pacienţii cu insuficienţă renală pot avea anemie hemolitică. Eritrocitele nu au anomalii morfologice, dar pot fi alterate schimburile ionice. Hipofosfatemia cu nivel seric al fosfatului < 1 mg/dl, poate duce la scăderea ATP-ului intraeritrocitar (adenozintrifosfat) şi, consecutiv, la o rigidizare a eritrocitului, ceea ce determină hemoliza.

Toxinele externe. Numeroase substanţe chimice, medicamente şi produşi naturali pot afecta eritrocitul şi duce la hemoliză. În unele cazuri, deficitul de glucozo - 6 - fosfat-dehidrogenază poate predispune la acest tip de hemoliză (vezi anterior); în alte cazuri substanţele implicate produc stres oxidativ în prezenţa unei cantităţi normale de enzimă, ducând

TABELUL 50-8 Cauzele anemiei hemolitice toxice

I. Toxine endogene
  A. Boli hepatice
    1. Celulele țintă (nehemolitice)
    2. Acantocitoză ("spur cell")
    3. Sindromul Zieve (cu hiperlipemie)
  B. Boli renale
  C. Hipofosfatemia
  D. Hipercupremia din boala Wilson
II. Toxine exogene
  A. Microorganisme care invadează eritrocitul.
    1. Malaria
    2. Borrelia
    3. Babesioza
  B. Produși toxici vegetali sau animali
    1. Veninul de șarpe
    2. Mușcătura de păianjen (mai ales văduva neagră)
    3. Infecția cu clostridii (mediată de fosfolipază)
  C. toxine chimice
    1. Solvenți (cloroform)
    2. Oxidanți (de exemplu Dapsone)
    3. Metale (de exemplu cupru)

adesea la precipitarea hemoglobinei sub formă de corpi Heinz (observați mai ales când splina a fost îndepărtată), sau ca celule "uscate", deoarece hemoglobina denaturată este înlăturată în timpul trecerii prin splină. Stresul oxidativ poate să determine și methemoglobinemie.

Cuprul poate precipita hemoglobina și poate determina leziuni membranare; această situație este întâlnită în boala Wilson și în ingestia sau injectarea cuprului prin aparatul de dializă renală. Membrana poate fi alterată de solvenți, ca de exemplu cloroformul. Produșii animali, cum ar fi veninurile de șarpe sau de păianjen pot și ele determina hemoliza; în aceste situații este important istoricul. Infecțiile cu clostridii pot elibera fosfolipaze care pot digera fosfolipidele ducând astfel la hemoliză. Ori de câte ori cauza hemolizei dobândite este obscură, căutarea unor posibile cauze toxice printr-o anamneză amănunțită poate da rezultate.

SECHESTRAREA ERITROCITELOR. Eritrocitele pot trece cu ușurință din compartimentul arterial în cel venos cu o singură excepție : teritoriul splenic. După cum s-a menționat anterior, splina este astfel structurată încât sângele trebuie să treacă printr-un rezervor sanguin în cordoanele lui Bilroth și printr-o fantă îngustă în sinusul venos, înainte de a reintra în circulație. Dacă splina este mărită dintr-un motiv oarecare, rezervorul de sânge se mărește și celulele pot fi distruse intrasplenic. Acesta este hipersplenismul anatomic, care e de obicei însoțit de trombocitopenie și de neutropenie, deoarece și aceste celule sunt sechestrate în același mod. Acest tip de splenomegalie poate apare în cadrul tulburărilor circulatorii din hipertensiunea portală, în numeroase boli hematologice, ca de exemplu mielodisplazii și limfoame, în tezaurismoze, ca de exemplu boala Gaucher ș.a. Oricare ar fi cauza, citopeniile asociate hipersplenismului anatomic pot fi corectate prin splenectomie.

Eritrocitele pot fi distruse de elemente ale sistemului fagocitar dacă acestea sunt dereglate (sindrom hemofagocitic), datorită virusurilor (sindrom hemofagocitic viral) sau intr-o reacție fulminantă (reticuloză medulară histiocitară). În toate aceste situații macrofagele care au fagocitat eritrocite, trombocite sau granulocite vor fi descoperite la biopsia medulară.

Anemiile prin producție redusă

Cealaltă cauză primară a anemiei este producția inadecvată de eritrocite. Deoarece durata de viață medie a eritrocitelor circulante este de 120 zile, 1% trebuie să fie zilnic reînnoite pentru a menține nivelul normal al hemoglobinei și al hematocritului. Aceasta înseamnă o producție de 30.000-80.000 reticulocite /mm^3 sau aproximativ 0,5-2% din numărul de eritrocite. După cum s-a menționat anterior, dacă necesarul de eritrocite crește, acest număr trebuie sa crească proporțional, altfel apare o hipoproducție relativă.

Cauzele hipoproducției sunt multiple (tabel 50-9, fig. 50-3). VCM eritrocitar, care este obținut prin citometria de flux uzuală, poate avea o utilitate foarte mare în determinarea cauzei. VCM este un indicator indirect al ratei relative a capacității productive citoplasmatice și nucleare. Când capacitatea de producție citoplasmatică este mai mare decât cea nucleară, VCM va crește, deoarece celula este mai bogată în citoplasmă. Dacă capacitatea de producție citoplasmatică este scăzută dar producția nucleară este relativ normală, VCM este redus. Dacă problema este în principal una de proliferare celulară, mai curând decât una de producție citoplasmatică sau nucleară, atunci VCM rămâne normal.

VCM normal

Un deficit primar al proliferării precursorilor eritrocitari se manifestă prin apariția eritrocitelor normale (normocrome, normocitare) în aparență și printr-un număr inadecvat de reticulocite. Deși măduva osoasă poate fi anormală din alte motive, precursorii eritrocitari pot fi normali ca morfologie dar deficitari numeric.

BOLILE CELULEI STEM. În orice sindrom care implică anomalii ale celulei stem, este de așteptat să apară anemia (cu excepția unora din bolile mieloproliferative). Dacă celulele stem sunt diminuate numeric (cum se întâmplă în sindromul mieloaplazic), sunt deficitare (ca în sindromul mielodisplazic), sau sunt înlocuite (ca în sindroamele acute mieloproliferative), va apare anemia normocitară cu număr redus de reticulocite. În toate cazurile, anomalia celulelor stem va determina anomalii de număr, morfologie, sau ambele la celelalte celule sanguine; aceste anomalii au adesea o importanță imensă în semnalarea naturii defectului celulei stem.

Celula stem poate fi supresată de medicamente, fie printr-o reacție idiosincrazică, fie ca efect al toxicității medicamentului. Rezultatul este o anemie hipoproliferativă, cu eritrocite normale

DEFICITUL DE ERITROPOIETINĂ. Stimulul principal pentru producția de eritrocite este EPO. Dacă eritropoietina nu este disponibilă pentru a stimula măduva, se va reduce producția de eritrocite.

Celelalte celule vor fi normale ca număr și ca morfologie, deoarece numai eritrocitele sunt afectate de deficitul de eritropoietină.

Deficitul de EPO este aproape întotdeauna datorat

TABELUL 50-9 Cauzele anemiilor prin producţie scăzută

I. VMC normal (82 - 96 fl.)
- A. Bolile celulei stem
  1. Mieloaplazice (vezi anterior)
  2. Mielodisplazice (vezi anterior)
  3. Leucemia acută
  4. Efectul medicamentelor sau toxicitate
- B. Lipsa eritropoietinei (Epo)
  1. Insuficienţa renală
  2. Anticorpi antiEpo
  3. Hemoglobina anormală cu afinitate redusă pentru oxigen
- C. Supresia eritropoiezei
  1. Anemia secundară bolilor cronice
  2. Anemia datorată virusurilor (in particular a parvovirusurilor)
  3. Inhibiţia specifică imună (aplazia eritrocitară pură)

II. VCM crescut (> 98 fl.)
- A. Deficite vitaminice
  1. Acid folic
  2. Cobalamină (vitamina B_{12})
- B. Mielodisplazia

III. VCM scăzut (< 82 fl.)
- A. Hematopoieza feriprivă
  1. Deficit de fier
  2. Reutilizare redusă a fierului
- B. Sinteza deficitară a hemului
  1. Lipsa congenitală a ALA -sintetazei (anemia x -linkată a lui Rundles şi Falls)
  2. Secundară expunerii la toxine
  3. Mielodisplazică (anemia refractară cu sideroblaşti inelari)
- C. Sinteza defectivă a globinei
  1. Talasemia (vezi anterior)

ALA = acidul -delta aminolevulinic;
VCM=volumul corpuscular mediu

bolilor renale, care elimină sediul primar al producţiei de citokine. Deşi sunt prezente în aproape toate cazurile semne de insuficienţa renală, gradul scăderii producţiei de EPO nu este întotdeauna paralel cu gradul afectării renale; de exemplu poate apare o anemie severă la bolnavi cu funcţie renală moderat redusă.

Nivelul eritropoietinei este mai scăzut decât ar fi de aşteptat după gradul anemiei. În general, anemia răspunde la administrarea de EPO. Alte cauze de deficit de eritropoietină (hemoglobine anormale, care cedează prea uşor oxigenul sau anticorpi antiEPO) sunt foarte rare.

SUPRESIA ERITROPOIETICĂ. Eritropoieza poate fi supresată în mod specific, fără a afecta celelalte serii celulare medulare.

Anemia secundară bolii cronice. Supresia specifică a eritropoiezei apare cel mai frecvent datorită unor cauze inflamatorii (infecţii şi boli autoimune) iar sindromul este denumit "anemie secundară unor boli cronice". Cauza acestei supresii nu este cunoscută şi nu există teste directe care să poată defini această situaţie. Diagnosticul este stabilit de obicei prin identificarea bolii de fond şi eliminarea altor cauze de anemie normocromă, normocitară. Nivelul eritropoietinei serice este de obicei corespunzător crescut, iar administrarea de EPO exogenă nu este de obicei utilă. Anemia dispare odată cu boala inflamatorie.

Anemia datorată infecţiei cu parvovirus. O tulpină de parvovirus - B_{19}, invadează precursorii eritrocitari în mod specific, determinând inhibarea proliferării acestora pe o perioada de 1-3 săptămâni. Această situaţie apare de obicei la pacienţii cu eritropoieză hiperactivă datorată unei anemii hemolitice şi poate fi cauza debutului brusc al unei anemii severe.

Aplazia eritrocitara pură. Eritropoieza poate fi supresată specific prin procese imune, ceea ce duce la aplazie eritrocitară pură. Măduva osoasă este normală, cu excepţia absenţei aproape complete a precursorilor eritrocitari. Tratamentul este acelaşi cu al celorlalte boli autoimune, adică prednison, sau dacă este necesar, citostatice (ciclofosfamidă) sau ciclosporină.

VCM crescut

VCM este de obicei determinat şi raportat de aparate de analiză hematologică folosite în mod curent; ele estimează volumele particulelor individuale în timp ce acestea trec prin aparat. VCM poate fi fals crescut, dacă celulele aderă una la alta, ca în boala aglutininelor la rece (şi, rar, a aglutininelor la cald). Datorită faptului că reticulocitele conţin mai multă apă decât eritrocitele mature, ele vor avea un volum mai mare; dacă numărul de reticulocite este mare, VCM măsurat poate fi crescut. Când VCM este realmente crescut, el indică faptul că proliferarea celulară este afectată datorita unor tulburări în replicarea nucleară în timp ce maturaţia citoplasmatică rămâne normală. Deşi cele mai evident anormale sunt eritrocitele, acest proces afectează şi celelalte serii hematopoietice.

DEFICITELE VITAMINICE. Acest proces apare atunci când fie cianocobalamina fie acidul folic sunt disponibile în cantităţi insuficiente, ceea ce duce la anomalii caracteristice ale metabolismului nuclear care se manifestă ca hematopoieză megaloblastică.

Datele bolii. Atât acidul folic cât şi cobalamina (vitamina B_{12}) sunt necesare pentru producţia ADN - ului iar în absenţa lor, nucleul celulei nu poate parcurge mitoza în mod normal.

Acidul folic provine din alimente vegetale în care este prezent sub forma de poli (de obicei hepta) glutamil. Principala cauză a deficitului de acid folic este aportul alimentar insuficient, atunci când din dietă lipsesc fructele şi legumele; absorbţia sa este rar afectată. Acest compus este extrem de termolabil, şi este în mare parte distrus prin prepararea alimentelor. Deficitul se poate de asemeni datora unei suprautilizări, ca de exemplu la pacienţii cu anemie hemolitică.

Cobalamina este o moleculă tetrapirolică care conţine cobalt legat de 5`deoxiadenozil şi un nucleu benzimidazolic. Este cofactorul a două reacţii enzimatice:

1. Transferă gruparea metil de pe N ^{5}metiltetrahidrofolat la homocisteină pentru a forma metionină

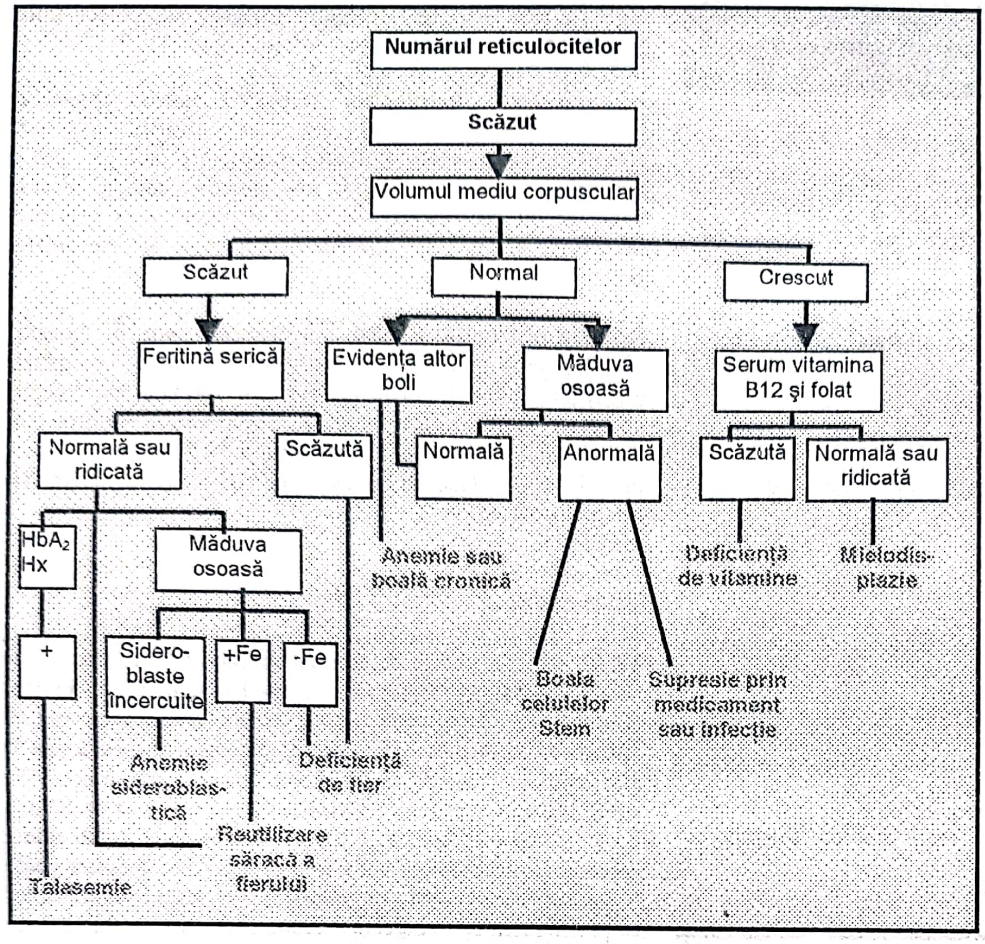


Figura 50-3

Algoritmul de diagnostic pentru anemie cu număr scăzut de reticulocite. Aceleași desemnări ca în figura 50-1. Hx=istoria.

2. este implicată în izomerizarea L-metil-malonil CoA la succinil CoA (o reacție care nu implică acidul folic)

Cobalamina este absorbită din alimente de origine animală printr-o serie complexă de reacții. Compusul eliberat din alimente este legat în stomac de o proteină, proteina R. Aceasta este digerată în intestinul superior și este înlocuită de factorul intrinsec (FI), o proteină produsă de celulele parietale ale stomacului. Complexul cobalamină FI este absorbit în ileonul distal, după ce a fost fixat pe receptori specifici. Cobalamina este apoi transportată de o proteină specifică, transcobalamina II, către celule unde este preluată de receptori specifici.

Cea mai frecventă cauză de deficit de cobalamină este malabsorbția, deoarece orice dietă care conține alimente de origine animală va avea o cantitate suficientă de vitamină pentru nevoile normale ale organismului. Anemia pernicioasă este datorată absenței factorului intrinsec, de obicei ca urmare a unei reacții autoimune manifestate prin apariția de anticorpi anticelulă parietală și antiFI. Este cea mai comună cauză de malabsorbție a vitaminei B_{12}. Rezecția sau bolile ileonului terminal înlătură sediul de absorbție a vitaminei. Parazitul *Diphyllobothrium latum* (din pești), consumă vitamina în timpul pasajului său prin intestin. Bacteriile care se multiplică în segmente intestinale izolate, "oarbe", (cum ar fi de exemplu diverticulii sau ansele "oarbe" postoperatorii) și alterează absorbția vitaminei.

Fiziopatologia degenerării tecilor de mielină ale nervilor în deficitele de vitamina B_{12} nu este clară. Poate fi datorată faptului că în această situație concentrația metilmalonic CoA crește, acest produs fiind incorporat în lipide. Rezultă molecule lipidice cu un număr inegal de atomi de carbon și cu lanțuri laterale ale grupărilor metil, modificări care pot conduce la instabilitatea mielinei și la demielinizare.

Sindromul clinic. Manifestarea majoră a deficitului necomplicat de folat sau de cobalamină este anemia megaloblastică; ea poate debuta foarte insidios. Anamneza poate fi utilă pentru depistarea malnutriției, alcoolismului (ambele sugerând deficit de folați) sau intervențiilor chirurgicale care au dus la modificarea stomacului sau ileonului terminal.

În deficitul de cobalamină dar nu și în cel de folat, apar semne neurologice, incluzând pierderea propriocepției la nivelul extremităților distale, pierderea percepției vibratorii, cu aceeași distribuție, pierderea simțului mirosului (anosmie), simptome cerebrale neobișnuite, chiar demență. Ambele deficite pot determina depapilarea limbii, care devine foarte dureroasă.

Gradul de anemie poate fi sever datorită instalării lente. Frecvent pot fi reduse numeric și trombocitele și/sau leucocitele. Multe din eritrocite sunt mari, ovoidale (macroovalocite), iar în cazurile severe poate exista o variație considerabilă a mărimii și formei celorlalte celule; VCM este mărit. O parte din neutrofile pot avea un număr crescut de lobi (aspect hipersegmentat). Numărul de reticulocite este de obicei scăzut.

Cea mai frapantă și mai utilă pentru diagnostic este

megaloblastoza medulară. Disociaţia dintre maturaţia nucleului şi a citoplasmei este mai evidentă în seria roşie, unde aglomerarea şi picnoza uzuală a nucleului este afectată, în timp ce maturarea citoplasmei decurge normal. Astfel, celulele au un nucleu mare cu cromatină necondensată şi citoplasmă aproape complet hemoglobinizată. Precursorii granulocitari sunt mai mari decât cei normali şi au frecvent nuclei măriţi, mai bine vizibili. Sunt prezente semne de eritropoieză ineficientă. Măduva este hipercelulară pe seria roşie, deşi numărul de reticulocite este redus. Nivelul LDH seric poate fi crescut, deoarece precursorii sunt distruşi intramedular. Haptoglobina serică poate fi scăzută.

Diagnosticul se poate stabili cu cea mai mare precizie prin determinarea nivelelor plasmatice ale vitaminelor; dacă pacientului cu deficit de folat i s-a administrat deja acid folic, poate fi utilă determinarea folatului intraeritrocitar, deoarece acesta va informa asupra rezervelor de folaţi din momentul în care celula respectivă era produsă. Nivele uşor scăzute de vitamina B_{12} dau uneori dificultăţi de interpretare. Diagnosticul anemiei pernicioase poate fi afirmat prin demonstrarea prezenţei anticorpilor anticelulă parietală şi antiFI. Absorbţia vitaminei B $_{12}$ poate fi evaluată prin testul Schilling în care se administrează per os vitamina B_{12} marcată radioizotopic, se saturează depozitele prin administrarea unei doze parenterale, şi se urmăreşte cantitatea de vitamină excretată prin urină. Testul depinde de corectitudinea colectării urinii şi de funcţia renală. Dacă testul este anormal, se poate trece la a doua etapă (administrarea de vitamină împreună cu un factor intrinsec, per os). Aceasta va decide dacă malabsorbţia este datorată deficitului de FI. Dacă şi această etapă este anormală, se face "sterilizarea" intestinului cu antibiotice pentru a elimina bacteriile şi apoi se repetă etapa 1 a testului. Dacă aceasta se normalizează se poate deduce ca prezenţa bacteriilor în exces a fost cauza malabsorbţiei. Testul Schilling este scump şi de aceea trebuie utilizat numai atunci când nu este clară cauza deficitului de vitamina B_{12}.

Tratamentul. Tratamentul unui deficit de vitamine constă în substituţia acesteia. Se poate administra folat - 1mg/zi sau se poate îmbunătăţi dieta. Cobalamina este administrată de obicei pe cale parenterală, frecvent cu o doză iniţială de încărcare. Doza de întreţinere uzuală este de 1mg/lună. La circa 5-10 zile de la începerea tratamentului trebuie să apară o criză reticulocitară promptă şi amplă.

Displazia. Când proliferarea elementelor medulare este displazică, alterările maturaţiei nucleare pot duce la proliferare de tip megaloblastoid şi la macrocitoză. Variatele forme ale mielodisplaziei au fost discutate anterior. Este important de remarcat că macrocitoza poate fi primul semn de alterare a funcţiei medulare. Macrocitoza cu nivele serice normale de folat şi de vitamina B_{12}, este un factor de suspiciune pentru mielodisplazie, mai ales la un pacient mai vârstnic.

Anemia cu producţie medulară scăzută şi VCM scăzut

Atunci când VCM este sub normal, producţia de citoplasmă este mai mică decât producţia celulară. În aproape toate cazurile, această situaţie duce la scăderea producţiei eficiente de celule, deşi producţia ineficientă poate fi crescută.

Scăderea producţiei de citoplasmă este datorată producţiei sau disponibilităţii reduse a uneia din cele trei componente ale hemoglobinei: fierul, hemul şi globina.

ANEMIA DATORATĂ HEMATOPOIEZEI CU DEFICIT DE FIER

Datele bolii. Sursa de fier este alimentară, atât vegetală (de exemplu mazărea) cât şi animală (carne), fierul din carne fiind însă mai uşor disponibil. Pentru fierul care nu este asociat cu hemul, absorbţia este mai dificilă deoarece el trebuie eliberat din legaturile sale, proces care se realizează incomplet astfel că mai puţin de 1/3 din fierul ingerat va fi absorbit. Fierul este absorbit în intestinul superior ;absorbţia sa este îmbunătăţită de acidifierea asigurată de sucul gastric şi de reducerea determinată, de exemplu, de vitamina C.

În circulaţie, fierul este ataşat de o proteină, transferina. Este transferat direct prin receptori precursorilor eritroizi altor celule care au nevoie de fier (de exemplu, celulele hepatice), sau către celulele de depozitare a fierului. Proporţia în care este distribuit în aceste celule depinde de intensitatea hematopoiezei.

Fierul intră în celulele eritropoietice prin endocitoză, fiind ataşat de transportorul său plasmatic, adică de transferină. Este stocat în micelii feruginoase în citoplasmă. Când se produce hemul, fierul este transferat în mitocondrii, unde este inserat în molecula de protoporfirină sub influenţa unei enzime, ferochelataza.

Odată ce fierul a fost incorporat în hem, el circulă odată cu eritrocitul şi este îndepărtat din celulă atunci când aceasta este distrusă, fiind apoi direcţionat către celulele care stochează feritina. Sinteza de feritină este riguros controlată; în general cantitatea de feritină din organism este proporţională cu cantitatea de fier care trebuie depozitată şi reflectă nivelul seric al apoferitinei, care poate fi determinat clinic.

Din pool-ul de stocaj, fierul poate fi mobilizat şi poate reintra în compartimentul plasmatic, legat de transferină. În general primul mobilizat pentru utilizare este ultimul fier care a fost stocat. Acest proces este controlat de factori puţin cunoscuţi, dar poate fi întrerupt de reacţii care apar în cadrul inflamaţiei.

DEFICIENŢA FIERULUI

Date clinice şi de laborator. Deficitul de fier a fost divizat în patru stadii:

1. Stadiul I - reducerea depozitelor de fier din organism, dar cu date de laborator normale.
2. Stadiul II - date de laborator indicând depleţia depozitelor de fier, dar cu hemoglobină normală.
3. Stadiul III - dovezi diagnostice ale scăderii fierului, uşoară anemie, VCM normal
4. Stadiul IV - deficit sever de fier, cu hipocromie evidentă a eritrocitelor şi scăderea VCM, cu anemie moderată - marcată.

În stadiile precoce ale deficitului de fier, sunt întâlnite puţine simptome. Pe măsură ce severitatea bolii se accentuează, simptomele devin mai evidente. Pacienţii cu

deficit moderat sau sever de fier, au adesea fatigabilitate disproporționată față de nivelul hemoglobinei, fapt care a fost atribuit absenței fierului din anumite reacții importante pentru producția de energie. Unii pacienți pot relata ingestia de gheață sau de alte substanțe (amidon, pământ) fenomen numit sindrom pica. În deficitul sever de fier, unghiile se încurbează (unghii "în solniță" sau koilonichie); aceste modificări pot fi însă și ereditare, nelegate de deficitul de fier. Incidența keilozei (fisuri ale comisurilor bucale), pare a fi mai mare la pacienții care au deficit de fier. Splina este rar mărita.

În deficitul de fier constituit apare o scădere a hematocritului; cu cât deficitul este mai îndelungat și mai sever, cu atât hematocritul va fi mai scăzut. VCM este de asemenea redus și poate ajunge la sub 55 fL în deficitul sever de fier. Celelalte celule sanguine sunt de obicei normale, dar numărul de trombocite poate fi crescut (până la 1,5 milioane/mm^3). Sideremia este de obicei scăzută și saturația capacității de legare a fierului (transferina efectivă) este sub 15%. Transferina serică este de obicei sub 12 mg/ml, dar poate fi artificial crescută ca parte a unei reacții de fază acută. La biopsia medulară nu se găsește fier, acesta fiind elementul crucial al diagnosticului.

Odată ce diagnosticul a fost stabilit, e necesar a găsi cauza deficitului de fier. Cel mai frecvent este vorba de o pierdere excesivă prin hemoragii (sau, mai rar prin hemoglobinurie); tractul gastrointestinal este cel mai adesea sediul acestei pierderi. Deficitele alimentare datorate malnutriției, sau utilizării excesive a medicamentelor care leagă fierul (fitați, fosfați) și pierderea de țesut gastric care asigură un pH mai bun pentru absorbția fierului, trebuie să fie și ele luate în calcul ca posibile cauze ale deficitului de fier.

Tratamentul. Substituția fierului și corectarea cauzei care a determinat pierderea sunt esențiale în tratamentul deficitului de fier. Dacă este posibil, se administrează fierul per os, deși uneori el nu este bine tolerat din cauza simptomelor gastrointestinale. Sunt disponibile câteva forme, care sunt la fel de eficiente (dacă nu sunt condiționate ca preparate cu eliberare prelungită). Hemoglobina trebuie să se normalizeze în 4-6 săptămâni de tratament. Odată ce s-a corectat hemoglobina, tratamentul trebuie continuat încă 4-6 luni pentru a permite constituirea rezervelor de fier. Tratamentul medical oral poate fi ineficient, sau nu poate fi tolerat. Eșecul se poate datora diagnosticului incorect (de exemplu talasemie, neutilizarea fierului - vezi mai departe, intoxicație cu plumb, deficit concomitent de folat sau de vitamina B_{12}),unei pierderi de fier, care este prea mare pentru a putea fi compensată, sau non-complianței la medicație. Dacă s-a stabilit că fierul nu se poate administra adecvat pe cale orală, există preparate parenterale pentru uz iv sau im. Cel mai cunoscut est fier-dextranul. Se calculează doza totală necesară de fier, care permite depozitarea de 1 g de fier, și se administrează cantitatea necesară, fie prin injectare im (2ml în fiecare fesă, de 3 ori/saptamână), sau ca perfuzie, în 4-6 ore.

UTILIZAREA ȘI REUTILIZAREA NEADECVATĂ A FIERULUI. În anumite condiții, deși fierul este prezent în organism, el nu poate fi folosit. Această situație este întâlnită cel mai frecvent în bolile inflamatorii. Din motive incomplet înțelese, inflamația (și uneori prezența unei neoplazii) împiedică mobilizarea fierului din depozite; astfel, nivelul seric al transferinei este redus, iar hematopoieza dispune de cantități suboptimale de fier. Apare o situație paradoxală, de hematopoieză cu deficit de fier, în condițiile în care fierul este prezent din abundență în depozite. Consecința este o anemie microcitară cu număr redus de reticulocite, cu sideremie scăzută și saturație redusă a transferinei, dar cu nivele normale sau crescute ale feritinei serice și depozite de fier prezente pe biopsia medulară. Dacă poate fi tratată boala de fond, se va normaliza și eritropoieza. Este important de notat că doar o mică proporție din pacienții cu anemie secundară bolii cronice prezintă acest blocaj în metabolismul fierului.

ANEMII PRIN ANOMALII ALE SINTEZEI HEMULUI

Bazele bolilor. Biosinteza hemului începe cu condensarea glicinei și succinil CoA de către enzima δ aminolevulinic acid sintetază, pentru a forma acidul δ aminolevulinic (δ - ALA); piridoxil- 5 fosfatul este cofactor în această reacție. Două molecule de δ - ALA se combină pentru a forma o moleculă de porfobilinogen sub acțiunea δ aminoleivulinic acid dehidrazei. Patru molecule de porfobilinogen se combină pentru a forma mai întâi un tetrapirol liniar, care este apoi transformat în urobilinogen. Lanțurile laterale ale acestei molecule sunt modificate, și o specie, protoporfirina IX, este capabilă sa formeze molecula de hem când Fe se inseră în mijlocul celor patru tetrapiroli.

Primul pas, combinarea glicinei și a succinil CoA, este cel mai important; defectele din această etapă duc la deficitul sintezei hemului, care este manifest clinic. Când hemul nu este sintetizat, Fe care a intrat în celulă va fi depus fie în mitocondrie (unde este inserat de obicei în jumătatea hemului) fie afară. În ambele cazuri, Fe este observat în citoplasma normoblaștilor ortocromatici, stadiu în care el ar trebui să fie deja încorporat complet în hem. Acest fier se găsește frecvent în granule care înconjoară nucleul; de aici numele de "sideroblaști inelari".

Defectele congenitale în sinteza hemului. Rar, δ-aminolevulinic acid sintetaza, enzima cheie a inițierii sintezei hemului, este defectivă ereditar, deoarece gena ei este localizată pe cromozomul X, acest sindrom va fi mai sever la hemizigoții de sex masculin decât la femeile heterozigote. Deoarece se sintetizează relativ puțin hem, eritrocitele sunt marcat hipocrome și pacientul este foarte anemic. Măduva prezintă hiperplazie eritroidă și toate celulele sunt sideroblaști inelari. În formele mai puțin severe, de heterozigotie, numai o parte din eritrocite sunt hipocrome și numai o parte din precursorii eritroizi sunt sideroblaști inelari. În unele familii această situație poate fi ameliorată de administrarea de doze mari de piridoxină, deoarece defectul enzimatic pare a afecta interacțiunea cu cofactorul. Acest sindrom a fost numit " anemia hipocromă X-linkată -Rundles și Falls".

Anemia sideroblastică secundară expunerii la toxine. Sinteza acidului δ-aminolevulinic poate fi inhibată de substanțe toxice. Cel mai cunoscut este alcoolul etilic, care poate inhiba unele etape din metabolismul piridoxinei. Mulți pacienți care consumă intensiv alcool pot prezenta sideroblaști inelari, care dispar rapid după ce consumul a fost

sistat. Sideroblaşti inelari au fost de asemeni descrişi şi la pacienţii cu tratament antituberculos care include isoniazida, un antagonist cunoscut al piridoxinei. Sărurile de Pb inhibă dehidrataza care combină două molecule de δ - ALA (a II a etapa în sinteza hemului) şi transferul Fe în mitocondrie. Deficitul dehidrazei are o mică importanţă asupra sintezei hemului, deoarece enzima este prezentă în exces, depăşind de 80 ori necesarul. Al doilea defect constă în acumularea citoplasmatică a Fe, care poate determina forma de sideroblaşti inelari. Plumbul inhibă de asemenea şi 5' nucleatidaza care este responsabilă de catabolismul ARN_m şi ADN; acesta duce la prezenţa unor punctuaţii bazofilice mari, artefactuale în coloraţia Wright.

Anemia sideroblastică dobândită. Sideroblaştii inelari pot de asemenea să apară ca rezultat al mutaţiilor somatice ale genelor responsabile de biosinteza proteinelor din calea de sinteză a hemului. La unii pacienţi, aceasta pare a fi un defect distinct al seriei eritropoietice, deoarece eritrocitul pare a fi singura celulă afectată şi nu există o progresiune ulterioară. Aceasta apare probabil datorită mutaţiei somatice a genei pentru δ aminolevulinic acid sintetaza.; pentru că gena este localizată în cromozomul x, un singur defect somatic este suficient pentru a determina manifestări ale dezorganizării sintezei hemului.

La alţi pacienţi, defectul pare a fi o parte a unei tulburări mielodisplazice pornind de la celula stem, pentru că şi celelalte serii celulare sunt anormale (determinând mai ales trombocitopenie) şi boala progresează ajungând frecvent în final la leucemie acută. Aceasta, ca şi alte sindroame mielodisplazice, este o boala a vârstnicului.

BIBLIOGRAFIE

Brittenham GM: Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. În Hematology: Basic Principles and practice. 2nd ed. New, York, Churchill-Livingstone, 1995.

Dacie JV: The Haemolityc Anaemias. Parts 1-5. New York, Churchill-Livingstone.

Embury SH,Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH: Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. New York, Raven Press, 1994.

Herbert V: Biology of disease. Megaloblastic anemias. Lab Invest 1985; 52:3.

Rosse WF: Clinical Immunohematology: Basic Concepts and Clinical Applications. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1990.

51

Transfuziile şi transplantul de măduvă osoasă

În multe boli hematologice şi complicaţii hematologice ale altor boli, este avantajos sau necesar a suplimenta sau înlocui componentele sângelui sau măduvei osoase prin transfuzii sau transplant tisular de la donori homologi. Acest proces este în mare măsură limitat de diferenţele dintre antigenele tisulare ale donatorului şi ale acceptorului; totuşi aceste proceduri pot fi încununate de succes dacă sunt respectate anumite reguli.

TRANSFUZIILE

Transfuzia sanguină implică iniţial perfuzarea de sânge integral de la donator, direct la acceptor. Deşi acest procedeu este încă posibil şi uneori indicat, în practica obişnuită sunt administrate de obicei componente specifice ale sângelui (eritrocite, trombocite, plasmă sau componente ale plasmei), în funcţie de indicaţiile particulare.

Transfuzia de eritrocite

Indicaţii

Eritrocitele sunt transfuzate în următoarele situaţii:

1. Substituţia sângelui pierdut. Pacientul care are o sângerare activă, are nevoie atât de capacitatea de transportor de oxigen a eritrocitului cât şi de capacitatea volumică eritrocitară şi plasmatică pentru o umplere vasculară adecvată. Pentru aceste motive se administreaza fie sânge integral, fie sânge reconstituit (masă eritrocitară şi plasmă).
2. Anemie care nu este datorată hemoragiei. Este nevoie de capacitatea de transportor de oxigen a eritrocitului, nu şi de capacitatea lui volumică. Sunt de obicei suficiente transfuziile de masă eritrocitară. Nivelul anemiei la care sunt necesare transfuzii este mult diferit de la un pacient la altul.
   Dacă anemia este acută, "foamea " de oxigen poate apare la nivele de hemoglobină de aproximativ 8 g/dl, în timp ce pacienţii cu anemii cronice pot tolera nivele mult mai reduse de hemoglobină. Vârsta pacientului este de asemenea importantă în stabilirea indicaţiei de transfuzie: vârstnicii tolerează mai prost hipoxia decât tinerii. În orice situaţie, trebuie administrată transfuzia sanguină dacă există semne ale "foamei" de oxigen (creşterea frecvenţei cardiace sau respiratorii), oboseala extremă, apariţia simptomelor neurologice). Dacă se întârzie până când se prăbuşeşte tensiunea arterială, poate fi prea târziu.
3. Înlocuirea celulelor anormale. În unele cazuri, mai ales în siclemie, eritrocitele pacientului sunt anormale şi necesită a fi înlocuite. Acest lucru este în mod deosebit valabil în siclemie, când apar manifestări obstructive ca sindromul toracic acut, accidente vasculare cerebrale, sindroame acute de sechestrare şi sindromul afectării multiviscerele acute. Această substituire poate fi realizată prin schimb parţial (îndepărtarea unei părţi din sângele pacientului, care este înlocuit prin transfuzii), sau totală - exsanguinotransfuzia (schimbarea sângelui pacientului utilizând un aparat de plasmafereză

Testarea compatibilităţii

Primele experimente transfuzionale au dat adesea accidente hemolitice masive, datorită incompatibilităţii imune dintre donator şi acceptor. Mai târziu, s-a putut reduce incidenţa acestei complicaţii prin căutarea unor donatori a căror compatibilitate era evaluata prin testare în *vitro*.

MATCHINGUL ANTIGENIC. Dacă antigenele donorului sunt compatibile cu cele ale acceptorului, acest lucru este valabil şi pentru celulele acestora şi nu sunt posibile reacţii imunologice. Au fost identificate aproximativ 600 antigene diferite situate pe eritrocitele umane; majoritatea acestora au importanţă redusă. Numai două grupuri antigenice sunt suficient de polimorfe în populaţie şi suficient de antigenice pentru a face utilă evaluarea de rutină a compatibilităţii antigenice:

1. Grupul ABO -sunt antigenele implicate în reacţiile care limitau iniţial transfuziile, deoarece o transfuzie incompatibilă (sângele donatorului conţine antigene care nu

sunt prezente pe celulele acceptorului) duce aproape invariabil la hemoliză.
2. Rh_0 (D) este un imunogen puternic; aloimunizarea femeilor gravide poate provoca boala hemolitică a nou-născutului.

Evaluarea compatibilităţii antigenice poate fi utilă în circumstanţe speciale :
1. Dacă receptorul are câţiva anticorpi, ar putea fi mai uşor să se înceapă testarea compatibilităţii prin selectarea donatorilor care au aceleaşi antigene majore, deoarece nici unul din anticorpii acceptorului nu poate fi îndreptat împotriva antigenelor comune.
2. Pacienţii cu siclemie sunt rapid alloimunizaţi datorită discrepanţelor de constituţie antigenică determinate rasial; de aceea este uneori util a face o testare limitată a compatibilităţii antigenice în scopul selectării donatorilor.

DETECTAREA ANTICORPILOR. Cealaltă metodă de a determina compatibilitatea este depistarea anticorpilor incompatibili cu celulele donatorului, prezenţi în sângele acceptorului. Aceasta se face uzual în două moduri:
1. Testarea serului: serul acceptorului este pus în contact cu eritrocite cu constituţie antigenică cunoscută şi foarte diversă; apariţia oricărei reacţii permite determinarea specificităţii anticorpilor.

2. "Cross-match-ul": celulele donatorului sunt puse în contact cu serul acceptorului şi orice reacţie apare este determinată de teste sensibile.

Dacă antigenele ABO şi Rh_0 {D} sunt compatibile şi nu este găsit nici un anticorp în serul acceptorului, sângele donatorului este considerat compatibil .

Consecinţele incompatibilităţii

Dacă, din motive administrative sau imunologice, eritrocitele donatorului sunt imunologic incompatibile cu anticorpii din serul acceptorului, poate apare una din cele trei tipuri de reacţii hemolitice posttransfuzionale:
1. Reacţia hemolitică posttransfuzională majoră: aceasta apare în principal datorită incompatibilităţii grupului ABO. Anticorpii prezenţi în cantităţi mari, activează complementul şi determină hemoliza intravasculară a eritrocitelor primite, ceea ce duce la hemoglobinemie şi hemoglobinurie; dacă aceasta este suficient de importantă poate fi urmată de insuficienţă renală, care în asociere cu alte posibile complicaţii, incluzând şocul şi CID, poate determina decesul.
2. Reacţia hemolitică posttransfuzională minoră: este activată o cantitate prea mică de complement pentru a determina hemoliza masivă, dar celulele donatorului sunt distruse intr-o perioada de timp variabilă (ore, zile). Apar semne de hemoliză (creşterea bilirubinemiei, a LDH), pozitivarea testului direct antiglobulinic (celulele donatorului leagă anticorpul) şi o scădere a hemoglobinei şi a hematocritului în condiţiile în care ar fi fost de aşteptat ca ele să crească după transfuzie. Aceasta reacţie nu este gravă, dar complică îngrijirea medicală.
3. Reacţia hemolitică posttransfuzională tardivă: în unele cazuri anticorpii apăruţi după transfuzii anterioare sau după sarcină, pot avea titruri atât de mici încât să nu poată fi depistaţi de testele de compatibilitate. Când sunt transfuzate eritrocitele care poartă antigenul incriminat, poate apare un răspuns imun anamnestic cu generarea unei cantităţi suficiente de anticorpi pentru a produce liza eritrocitelor primite. Această reacţie se poate observa la 5-7 zile de la transfuzie şi se poate manifesta prin hemoglobinurie. Daca reacţia este severă, pot apare câteva din complicaţiile reacţiei hemolitice majore, dar rar evoluţia este fatală .

Complicaţii nehemolitice

Complicaţiile nehemolitice ale transfuziei sanguine pot fi împărţite în patru categorii:
1. Reacţii alergice acute şi febrile: componente ale sângelui transfuzat (inclusiv trombocitele şi plasma) pot declanşa reacţii alergice, care variază de la urticarie la hipotensiune, bronhospasm şi în cea mai severă formă, la şoc anafilactic. Aceste reacţii pot fi evitate prin îndepărtarea proteinei incriminate ; pacienţii pot fi trataţi cu antihistaminice şi, dacă este necesar, cu epinefrină. când în preparatul transfuzat sunt prezente leucocite, pot apare reacţii febrile datorită eliberării de citokine sau de pirogeni din aceste celule. Reacţiile febrile se tratează cu antipiretice.
2. Reacţii grefă contra gazdă: când pacienţii imunodeprimaţi sunt transfuzaţi cu preparate conţinând limfocite viabile, acestea pot să dea o reacţie îndreptată împotriva ţesuturilor acceptorului. Din acest motiv, la aceşti pacienţi se administrează numai preparate de sânge care au fost iradiate cu raze X pentru a inactiva limfocitele.
3. Transfuziile pot transmite numeroase boli infecţioase. Ocazional, datorită contaminării, se pot transmite infecţii bacteriene; aceasta se întâmplă mai frecvent în cazul transfuziilor trombocitare, deoarece ele sunt păstrate câteva zile la temperatura camerei. Pot fi transmise hepatite (B, C şi altele), citomegalovirusul, virusul imunodeficienţei umane (HIV), virusul uman 1 al leucemiei /limfomului cu celule T (HTLV-1) şi alte boli virale, deşi prin testarea riguroasă a sângelui s-a făcut mult pentru eradicarea acestor probleme.
4. Supraîncărcarea cu Fe: fiecare unitate de eritrocite transfuzate, aduce aproximativ 250 mg fier în depozitele de fier ale organismului. Deoarece mijloacele de excreţie ale fierului sunt limitate, el are tendinţa de a se acumula, în special la pacienţii care necesită în mod cronic transfuzii. Când cantitatea totală ajunge la 20-30 g, apar evidente efectele negative ale hemocromatozei.

Transfuzia de trombocite

Unul din progresele care a făcut posibil tratamentul modern al multor boli hematologice şi oncologice este dezvoltarea

metodelor de obținere și de transfuzare a trombocitelor. Trombocitele pot fi obținute din sângele integral, care este separat în componentele sale (eritrocite, trombocite și plasmă) prin centrifugare diferențiată; pentru a obține cantitatea de trombocite necesară unui adult este nevoie de șase donații de sânge. Din acest motiv, tot mai frecvent, trombocitele sunt obținute prin afereză trombocitară, utilizând un aparat mecanic care centrifughează celulele în serie, astfel încât doza terapeutică poate fi obținută de la un singur donator.

Problemele și metodologia pentru evaluarea compatibilității sunt considerabil diferite de cele utilizate pentru transfuzia eritrocitelor. Aceasta deoarece:

1. Testele de compatibilitate plachetară sunt mult mai dificile și mai puțin fiabile decât cele pentru eritrocite.
2. Variabilitatea antigenelor importante (antigenele polimorfe în populație și imunogene) este mult mai mare pentru trombocite, ceea ce face selecția donatorilor mai dificilă.

Indicațiile transfuziei trombocitare

Transfuzia de trombocite este în mod particular eficientă atunci când numărul de trombocite este redus datorită producției scăzute (de exemplu după chimioterapie sau în anemia aplastică). Transfuziile plachetare sunt mult mai puțin valoroase în situațiile în care trombocitele scad prin distrucție excesivă.

Pentru administrarea profilactică a transfuziilor trombocitare au fost stabilite câteva indicații :

1. La pacienții cu un număr de trombocite cuprins între 5000-20000/mm^3 și care nu au alte complicații; nivelul exact la care aceste transfuzii sunt utile este controversat. Valorile de mai sus sunt probabil prea joase și, respectiv, prea ridicate.
2. Pentru pacienții cu sângerare activă și cu un număr de trombocite cuprins intre 30000 - 50000 / mm^3.
3. Pentru pacienții cu un număr al trombocitelor sub 70000/mm^3,care necesită intervenții chirurgicale.

Transfuziile trombocitare pot fi de asemenea necesare la pacienții cu număr obișnuit de trombocite anormale, cum este cazul bolii Glanzmann și al defectului Bernard-Soulier; în aceste cazuri transfuziile sunt impuse de prezența sângerării active sau de necesitatea efectuării unei intervenții chirurgicale.

Testarea compatibilității în transfuzia trombocitară

Tehnicile de testare a compatibilității utilizate în cazul transfuziilor eritrocitare nu au fost complet adaptate pentru studiul compatibilității trombocitare, dar principiile rămân aceleași.

Matching-ul antigenelor

Antigenele trombocitare importante sunt împărțite în trei categorii:

1. Antigene comune cu ale eritrocitului: acestea sunt în primul rând antigenele ABO. Rolul lor în transfuziile trombocitare incompatibile nu este clar, dar cele mai bune rezultate au fost obținute când plasma acceptorului nu conținea anticorpi pentru antigenele A sau B ale trombocitelor donatorului.
2. Antigene de histocompatibilitate, care sunt de asemenea prezente și pe limfocite (ca și în multe alte țesuturi); trombocitele poartă antigene din clasa I a antigenelor leucocitare umane (în special din clasa HLA-A și HLA-B)(HLA = human leukocytic antigen), deși ele pot varia mult din punct de vedere cantitativ. Aceste antigene sunt de obicei evaluate prin limfocitotoxicitate. Datorită pleomorfismului antigenelor HLA, poate fi dificilă asigurarea compatibilității pentru fiecare așa numit antigen "particular", care este foarte specific (acestea însumează peste 120 antigene). Frecvent trebuie respectată compatibilitatea cu așa numitele antigene "publice" sau "cross-reactante" (mai puțin de 20 antigene).
3. Antigenele specifice trombocitare: mai multe glicoproteine plachetare care sunt alomorfice și antigenice; aceste antigene trebuie evaluate direct prin testarea trombocitelor sau a derivaților din membrana trombocitară. Nu este deplin clarificat cât de frecvent sunt implicați anticorpii îndreptați împotriva acestor antigene în incompatibilitatea transfuziilor plachetare. Ei sunt rar folosiți în selectarea donatorilor de trombocite.

Detectarea anticorpilor

Tehnicile de detectare a anticorpilor pe suprafața plachetelor utilizate în trecut, sunt dificile și greu de interpretat; din aceste motive ele nu se folosesc în mod uzual. Sunt detectați în schimb anticorpii îndreptați împotriva antigenelor de histocompatibilitate, care au cea mai mare importanță în tratamentul transfuzional. Ei sunt depistați utilizând limfocite citotoxice. Se presupune ca anticorpii semnificativi pentru limfocite vor fi semnificativi și pentru trombocite, ceea ce însă nu este întotdeauna real. În aceste teste, pot fi depistați la unii pacienți anticorpi fata de antigenele HLA; această informație este valoroasă în selectarea donatorilor de trombocite. În mod obișnuit este dificil de identificat această specificitate, ceea ce limitează utilizarea detecției de anticorpi în selecționarea donatorilor compatibili.

Practica uzuală a transfuziei trombocitare

Datorită dificultăților în selectarea donatorilor compatibili și a relativei lipse de periculozitate a transfuziilor trombocitare incompatibile, s-a adoptat un algoritm care este folosit frecvent în aceste transfuzii:

1. Trombocitele provenite de la donatori neselecționați sunt transfuzate până când aceste transfuzii devin ineficiente (nu mai apare o creștere semnificativă a numărului de trombocite la o oră după terminarea transfuziei).
2. Pot fi administrate trombocitele unui singur donator; dacă răspunsul este suboptimal trebuie evitați donatorii cu același HLA sau cu un HLA asemănător (trombocite HLA

compatibile). Trebuie examinat serul pacientului pentru a descoperi anticorpi antiantigene plachetare (în principal prin testarea limfocitotoxicităţii) şi trebuie evitate trombocitele care poartă antigene care reacţionează cu anticorpii specifici identificaţi.

3. Dacă pacientul devine refractar la transfuziile trombocitare HLA compatibile, trebuie aplicate procedeele de "cross-match", în care trombocitele donatorului sunt amestecate cu serul acceptorului şi este căutată prezenţa de anticorpi pe suprafaţa trombocitelor. Frecvent însă, pacientul este refractar la toate transfuziile trombocitare.

Acest procedeu este convenabil însă nesatisfăcător, deoarece pacientul poate deveni universal refractar, datorită alloimunizarii; astfel, transfuziile de trombocite vor fi inutile. Există încercări de a găsi soluţii care să scadă riscul de alloimunizare secundară transfuziilor plachetare :

1. Antigenele HLA leucocitare sunt mult mai imunogene decât aceleaşi antigene trombocitare. Studiile au sugerat că îndepărtarea atentă a tuturor leucocitelor prin filtrarea sângelui sau a produşilor plachetari, poate reduce incidenţa alloimunizarii.
2. După cum s-a arătat anterior, complexitatea antigenelor HLA "publice" este mult mai mică decât cea a antigenelor HLA "particulare" (cele luate de obicei în discuţie); unele studii au arătat că matching-ul antigenic pentru aceste antigene "publice", care nu este dificil de efectuat în rândul donatorilor, poate reduce rata de alloimunizare prin transfuzii

Când pacientul devine total refractar chiar şi la cele mai compatibile plachete, încercările de a administra trombocite prin transfuzie continuă, administrarea de gamaglobulină intravenoasă şi alte metode nu sunt de obicei eficiente. Aceasta limitează mult opţiunile şi prognosticul la pacienţii care rămân trombocitopenici.

Transfuzia de granulocite

Deşi ar fi cu siguranţă utilă posibilitatea de a-i administra granulocite pacientului neutropenic, această procedură nu şi-a dovedit practic eficienţa la adulţi. Supravieţuirea granulocitelor în circulaţie este atât de redusă (T1/2 este de aproximativ 6 ore), granulocitele sunt în număr atât de mic în sângele periferic şi conservarea lor în stare funcţională este atât de dificilă, încât transfuziile de granulocite nu sunt în general utilizate.

TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ ALLOGENĂ (TMA)

În unele boli hematologice, tratamentul ideal constă în înlocuirea măduvei anormale cu ţesut medular normal. Deşi simplă în concepţie, TMA este o procedură complexă, din două motive:

1. Cu excepţia gemenilor monozigoţi, antigenele de histocompatibilitate ale donatorului sunt diferite de cele ale acceptorului (diferenţa poate fi minimalizată printr-o atentă testare şi selecţie a donatorilor corespunzători, dar rămâne probabil întotdeauna prezentă într-o mai mare sau mai mică măsură). Aceasta înseamnă că sistemul imun al acceptorului trebuie inhibat, astfel ca el să nu recunoască incompatibilităţile şi să permită supravieţuirea măduvei donate.
2. Dacă sunt administrate acceptorului imunosupresat celule competente imunologic, ele pot reacţiona împotriva acelor antigene ale acceptorului (gazdei) care sunt diferite de ale donatorului (grefei), ceea ce duce la apariţia bolii grefă-contra-gazdă, care poate distruge suficiente ţesuturi ale acceptorului pentru a-i fi fatală.
3. Datorită necesităţii de a fi imunosupresat, pacientul este supus riscului de infecţii şi la alte complicaţii potenţial fatale .

Aceste complicaţii sunt amplificate la vârstnici; de aceea rar se face TMA la pacienţi peste 45-55 ani. Din toate aceste motive TMA este efectuat cu multă prudenţă.

Selecţia donatorilor

Impedimentul major al unui TMA reuşit este incompatibilitatea imunologică dintre donator şi acceptor. Aceste diferenţe imunologice sunt în principal datorate proteinelor care poartă antigene de histocompatibilitate. Antigenele majore sunt parte componentă a unui complex de proteine implicate în recunoaşterea self-ului şi nonself-ului. Sunt codificate de gene ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) de pe cromozomul 6. Aceste antigene aparţin de două clase:

1. Clasa I - aceste antigene sunt de trei tipuri: HLA - A ; HLA - B, HLA - C. Proteinele HLA - A şi HLA - B sunt foarte polimorfe, cuprinzând aprox. 90 de antigene; aceste antigene nu sunt distribuite întîmplător, deoarece unele sunt mult mai frecvente decât altele. Aceste antigene sunt mai uşor de detectat în limfocite de către anticorpii specifici. Diferenţe subtile pot fi identificate şi prin analiza genelor, utilizând tehnologia reacţiei lanţului polimerazei (PCR).
2. Clasa II - un grup de proteine înrudite, care sunt mult mai puţin uşor de detectat prin alloanticorpi, numite HLA - DR şi HLA - DQ. În trecut, incompatibilităţile dintre aceste proteine au fost detectate prin reacţia limfocitelor amestecate, în care antigene diferite stimulează proliferarea limfocitelor. Ele pot fi de asemenea detectate serologic pe limfocitele B, dar sunt cel mai bine definite prin analiza genetică, folosind PCR.

Deoarece genele pentru aceste molecule sunt localizate într-o singură regiune cromozomială, ele sunt de obicei moştenite ca un ansamblu; genele HLA - A, - B şi - DR de pe un cromozom parental vor fi transmise intact la descendenţi dacă nu există un "crossing over" între genele grupului. Astfel, cei mai buni donori allogenici sunt fraţii, deoarece ei posedă probabil cel mai mare grad de histocompatibilitate. Deoarece fiecare părinte are doi lobi MHC, care sunt transmişi aleator noului născut, există o şansă din patru, ca doi fraţi să posede aceleaşi complexe antigenice.

Deşi receptorul poate avea opt sau mai multe molecule din acest complex (trei din clasa I, cinci din clasa II), compatibilitatea este de obicei determinată pentru

antigenele HLA-A, HLA-B şi HLA-DR, deoarece acestea par a fi cele mai importante pentru acceptarea imună a transplantului de măduvă. Când au fost selectați donatori neînrudiți, trebuie să existe certitudinea că antigenele sunt cât se poate de compatibile, pentru a evita complicațiile TMA..

Complicațiile transplantului de măduvă osoasă allogenă

Rejetul grefei

Sistemul imun al acceptorului poate reacționa împotriva celulelor măduvei osoase transplantate, astfel că ele nu vor mai înlocui măduva endogenă. Pentru a diminua acest efect, trebuie făcută o imunosupresie puternică utilizând antimetaboliți, iradierea şi alte mijloace imunosupresive specifice.

Boala grefă - contra - gazdă

Limfocitele administrate împreună cu măduvă osoasă pot declanşa o reacție imună îndreptată împotriva țesuturilor acceptorului. Este frecvent o reacție tranzitorie, fără severitate, însă poate deveni cronică şi debilitantă. Organele cele mai afectate sunt pielea, tractul gastrointestinal şi ficatul.

Infecțiile

Datorită faptului că este necesară o imunosupresie marcată, acceptorii transplantului de măduvă sunt foarte susceptibili la infecții. În timpul fazei timpurii, când măduva se regenerează, sunt frecvente infecțiile bacteriene. După restabilirea granulocitelor sunt de asemenea întâlnite infecții virale (mai ales cu citomegalovirus) şi fungice.

Datorită acestor complicații, rata mortalității datorate transplantului rămâne între 10 - 60%. Este mai redusă la copii şi mult mai mare în cazul donatorilor compatibili dar neînrudiți.

Indicațiile transplantului de măduvă osoasă allogenă

Transplantul măduvei osoase allogene trebuie efectuat în următoarele situații:

1. Anemie aplastică severă - deoarece supraviețuirea în anemia aplastică severă este atât de redusă, TMA este în mod cert indicat, dacă există donator corespunzător. Acest lucru este valabil şi pentru pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă complicată cu tromboze severe sau deficit hematopoietic.
2. Leucemia acută - TMA este de obicei aplicat la pacienții cu leucemie acută mieloblastică sau leucemie acută limfocitară în timpul primei remisiuni; pacienții tineri au beneficii mai mari decât cei vârstnici.
3. Leucemia mielocitară cronică - la pacienții eligibili s-a dovedit util transplantul efectuat în fazele inițiale ale bolii .Clona leucemică este eradicată în urma acestui procedeu. Din păcate, mulți pacienți sunt prea vârstnici pentru a putea beneficia de pe urma acestui tratament.
4. Limfoamele şi mielomul multiplu - TMA este aplicat în acele cazuri în care manifestările bolii nu pot fi eradicate prin tratament. Această indicație nu este atât de clară ca în cazul neoplasmelor primare ale măduvei osoase.
5. Bolile genetice - TMA este utilizat în boli genetice, atât hematologice (talasemia, siclemia) cât şi nehematologice (boala Fabry, Hunter, osteoporoza).

52

Trombocitele şi hemostaza primară

Hemostaza normală depinde de interacţiunea complexă dintre multiple componente pentru producerea rapidă a cheagului hemostatic la nivelul leziunii vasculare.Ca şi în multe alte procese biologice, această reacţie este strict reglată pentru a preveni formarea unui tromb ocluziv pe endoteliul normal. În consecinţă, tulburările procesului hemostatic pot duce fie la manifestări hemoragice, fie la manifestări trombembolice, în funcţie de deficitele specifice existente. Aceste defecte pot fi congenitale sau dobândite; pot fi prezente concomitent mai multe anomalii, ceea ce complică diagnosticul şi tratamentul. Din aceasta cauză evaluarea pacientului cu tulburări ale hemostazei, necesită o anamneză completă cu o atenţie specială privind medicaţia şi bolile sistemice, istoricul familial şi efectuarea unui examen clinic complet. Aceste informaţii, alături de cele furnizate de testele de screening (tabel 52-1) sunt utilizate pentru a stabili tratamentul şi pentru evaluarea diagnostică ulterioară.

Hemostaza primară

Trombocitele sunt celule mici, anucleate care formează trombul hemostatic iniţial consecutiv injuriei vasculare. Ele provin din megacariocite, celule mari, multinucleate şi prezente în măduva osoasă. Megacariopoieza este un proces complex, dependent de factori de creştere hematopoietici care acţionează în stadiile timpurii şi tardive. Odată format, precursorul megacariocitar "comis" (direcţionat), parcurge procesul de maturaţie finală ca răspuns la acţiunea trombopoietinei, o citokină specifică seriei. Formarea de trombocite implică sistemul de demarcaţie membranar care divide citoplasma trombocitului în domenii mai mici; mecanismul acestui proces este necunoscut. Odată formate, trombocitele circulă timp de 7-10 zile (în medie), înainte de a fi îndepărtate de către sistemul reticuloendotelial din splină. Numărul normal de trombocite este menţinut intre 150000-450000/mm^3.

Suprafaţa trombocitului conţine receptori care mediază adeziunea la endoteliul lezat, activarea şi eliberarea conţinutului intracelular şi agregarea plachetară la nivelul leziunii (Tabel 52-2). Aceşti receptori sunt derivaţi din câteva familii diferite de receptori, incluzând integrinele (glicoproteine II b- IIIa, Ia - IIa, şi Ic - IIa), glicoproteine bogate în leucină (glicoproteina Ib - IX), selectine (P - selectin) şi 7 domenii proteice transmembranare (receptorul trombinei). Complexul glicoproteic IIb - IIIa şi o integrină limitată la trombocite şi megacariocite este receptorul principal de suprafaţă al trombocitelor, care conţine 40.000-80.000 de receptori în stare neactivată. În schimb glicoproteina P-selectin nu este prezentă pe suprafaţa trombocitelor neactivate, ceea ce o face un marker util al activării plachetare. Receptorul trombinic intervine în activarea plachetară printr-un mecanism de clivare a receptorului de către trombină, expunând o nouă zonă aminoterminală, care se inseră în membrană şi mediază activarea plachetară.

În citoplasma plachetară sunt prezente mai multe tipuri de granule, care conţin o varietate de substanţe biologic active. Corpii denşi conţin adenozin-difosfat (ADP), adenozin-trifosfat (ATP), calciu, serotonină, componenţi importanţi pentru stimularea agregării plachetare la nivelul vasului lezat. Granulele α sunt cele mai numeroase; ele conţin factorul Von Willebrand, factorul 4 plachetar, fibrinogen, multimerin, factor V şi factorul de creştere derivat plachetar. P-selectina este şi ea prezentă în granulele α şi va fi expusă la suprafaţa celulei după fuziunea membranei granulei cu membrana celulară de suprafaţă

Procesul prin care trombocitele circulante interacţionează cu suprafaţa vasculară lezată se numeşte hemostază primară. Imediat după lezarea vasului, apare vasoconstricţia, care este un răspuns mecanic la injuria vasculară. Leziunea vasculară expune stratul subendotelial care conţine numeroase proteine de adeziune (incluzând colagenul, laminina, fibronectina, vitronectina şi factorul Von Willebrand), care furnizează receptorilor de suprafaţă trombocitari situsuri de legare (vezi tabelul 52-2). În cazul unor leziuni întinse, este esenţială prezenţa factorului Von Willebrand (FvW) pentru aderarea trombocitelor la stratul subendotelial, proces care este mediat de complexul glicoproteic de pe suprafaţa trombocitului .

Trombocitele fixate suferă o rapidă modificare a formei lor, pierzându-şi aspectul discoid şi devenind celule sferice, cu pseudopode. Activarea lor determină secreţia conţinutului granulelor plachetare, numită şi reacţie de eliberare. Eliberarea de ADP şi tromboxan A2, duce la recrutarea de noi trombocite şi la stimularea ulterioară a agregării şi prin acestea la creşterea trombusului care a luat astfel naştere. ADP determină şi rearanjarea structurală a gliciproteinelor de suprafaţa IIb-IIIa, formând receptorul pentru fibrinogen de pe suprafaţa trombocitelor. Fibrinogenul fixat poate acţiona ca un pod intre receptorii trombocitelor adiacente, în prezenţa ionilor de calciu. În final, trombocitele activate parcurg o rearanjare a fosfolipidelor de suprafaţă ceea ce duce la generarea unei suprafeţe procoagulante care este esenţială pentru câteva din reacţiile hemostazei secundare.

TABELUL 52-1 Testele de screening pentru coagulare folosite în investigarea bolnavului cu o tulburare a hemostazei

Testul	Mecanismul investigat	De obicei anormal în:
Hemograma completă şi frotiul din sânge periferic	Trombocite, hemostază primară	Defectele cantitative trombocitare
Timpul de sângerare (TS)	Hemostază primară	Defectele cantitative şi calitative ale trombocitelor şi boala vW
Tipul de protrombină (TP)	Hemostază secundară, calea extrinsecă	Deficite ale factorilor dependenți de vit. K, boli hepatice, CID, anticoagulante orale
Timpul parțial de tromboplastină activată (TPTa)	Hemostaza secundară, calea intrinsecă	Deficit de factor VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B), XI sau XII; boala vW severă, heparină, anticoagulanți lupici.
Timpul cheagului de trombine (TCT)	Conversia fibrinogenului în fibrină	Hipofibrinogenemia, CID, heparină, inhibitori ai factorului II

CID = coagularea intravasculară diseminată

Manifestările clinice ale tulburărilor hemostazei primare includ sângerări cutaneomucoase, peteşii, purpură şi prelungirea sângerării plăgilor operatorii. Cercetările de laborator includ hemograma completă, evaluarea frotiului din sângele periferic pentru a evidenția numărul de trombocite, morfologia acestora, ca şi numărul şi morfologia eritrocitară (de exemplu prezența de schizocite la pacienții cu purpură trombotică trombocitopenică). Aspiratul medular şi biopsia medulară sunt utile la mulți din pacienții cu o anomalie plachetară cantitativă. Studii suplimentare, care şi-au demonstrat utilitatea la pacienții cu trombocitopenie, includ testele pentru anticorpi plachetari, inclusiv cei induşi de medicamente, sau investigarea prezenței de anticorpi anti PL^{A1}.

Un test inițial de screening pentru defectele calitative ale hemostazei primare este timpul de sângerare. Acest test necesită efectuarea unei mici incizii pe suprafața volară a antebrațului, cu menținerea unei presiuni constante asupra antebrațului printr-o manşetă de tensiometru .Un timp de sângerare prelungit (>9minute), poate apare în:

TABELUL 52-2 Glicoproteinele de suprafață ale trombocitului

Receptor	Liganzi	Funcție
Glycoproteina Ib - IX	FvW	Adeziune inițială a plachetei, mai ales în condiții de stres foarte mare.
Glycoproteina IIb - IIIa	FvW, fibrinogen, colagen, fibronectin, vitronectin	Agregare plachetară
Glycoproteina Ia -IIa	Colagen	Adeziune plachetară
Glycoproteina Ic - IIa	Fibronectin, laminin	Adeziune plachetară
Receptorul vitronectin	Vitronectin	Adeziune plachetară
P - selectina {GMP 140}	L-selectina leucocitară	Adeziune plachetară-leucocitară
Receptorul trombinei	Trombină	Activare plachetară
Receptorul tromboxan A_2	Tromboxan A2	Activare plachetară

1. Trombocitopenie (trombocite sub 100000/mm ^{3}), 2. Defecte plachetare calitative 3. Boala vW şi 4. Variate anomalii vasculare. Defectele trombocitare calitative pot fi mai bine caracterizate prin studii de agregare plachetară, iar factorul vW prin activitatea cofactorului ristocetinic, teste imunologice şi analiza multimerului.

DEFECTE PLACHETARE CANTITATIVE

Trombocitopenia

Trombocitopenia este definită ca o scădere absolută a numărului de trombocite sub 150.000/mm^3. În general apariția complicațiilor este invers proporțională cu numărul de trombocite. Scăderea numărului de trombocite la 40.000-60.000/mm^3, poate fi asociată cu o creştere a riscului de hemoragie posttraumatică, iar scăderea sub 20.000/mm^3 cu o creştere a frecvenței de apariție a sângerărilor spontane. Mecanismele trombocitopeniei sunt: 1. Scăderea producției sau producție ineficientă de trombocite, 2. Scăderea duratei de supraviețuire datorită unei distrucții crescute. 3. Sechestrare splenică şi 4. Diluția intravasculară a trombocitelor circulante (tabel 52-3).

Boli care duc la scăderea producției trombocitare

Scăderea producției de trombocite poate apare în infecții sistemice, deficite nutriționale (vitamina B12, folați),iradiere, chimioterapie sistemică, sau înlocuirea măduvei cu celule tumorale sau țesut fibros. Numeroase substanțe pot inhiba megacariopoieza, incluzând etanolul, anticonvulsivantele, diureticele tiazidice. Mai rar, trombocitopenia poate fi asociată unor boli ereditare, cum ar fi hipoplazia megacariocitară congenitală, sindromul X- linkat Wiskott-Aldrich, anomalia May-Heggelin şi sindromul Alport, care se transmite autosomal dominant.

Boli care duc la creşterea distrucției plachetare

Trombocitopenia indusă de medicamente

Multe din medicamentele uzuale pot determina trombocitopenie prin creşterea distrucției periferice (tabelul 52-4).

TABELUL 52-3 Cauzele trombocitopeniei

Mecanism	Exemple
Producţie scăzută sau ineficientă a trombocitelor	Medicamente (etanol, anticonvulsivante); infecţii; deficite nutriţionale (deficit de vitamina B_{12}, acid folic)
	Procese mieloftizice, iradiere sau chimioterapie sistemică
Distrugere crescută a trombocitelor	Trombocitopenia determinată de medicamente Trombocitopenia alloimună (PPT; TNA, trombocite refractare). Trombocitopenia autoimună (PTI; HIV)
	Trombocitopenia consumptivă (PTT,SHU,CID)
Distribuţie anormală	Sechestrare splenică
Diluţie intravasculară	Transfuzii masive

CID = Coagulare intravasculară diseminată; HIV = Virusul imunodeficienţei umane; SHU = Sindromul hemolitic uremic; PTI = Purpura trmbocitopenică imună; TNA = Trombocitopenia neonatală aloimună; PTT = Purpura trombotică trombocitopenică

În general, trombocitopeniile produse de medicamente sunt asociate cu o creştere a Ig G asociată plachetelor, determinând o creştere a clearance-ului trombocitar în sistemul reticuloendotelial. Chinidina, de exemplu, poate acţiona ca o haptenă cu o glicoproteină de suprafaţă a trombocitului (glicoproteina Ib -IX sau IIb-IIIa) pentru a determina răspuns imun. Trombocitopenia poate fi severă (sub 20000/mm^3) şi se poate complica cu hemoragii. Heparina poate şi ea duce la trombocitopenie mediată imunologic, prin formarea unui complex imunogenic cu factorul 4 plachetar. Spre deosebire de alte medicamente trombocitopenizante, heparina induce o trombocitopenie care poate determina în mod paradoxal complicaţii trombembolice cu risc vital. În majoritatea cazurilor de trombocitopenie indusă de medicamente, tratamentul esenţial constă în întreruperea medicamentului incriminat. Dacă numărul de trombocite este mult scăzut sau dacă pacientul sângerează, pot fi însă necesare transfuzii plachetare sau/şi steroizi.

TABELUL 52-4 Medicamente implicate în trombocitopeniile mediate imunologic

Chinidină/Chinină
Săruri de aur
Metildopa
Acidul valproic
Clorotiazide
Imipramină
Heparină
Penicilină / ampicilină / cefalosporine
Carbamazepină
Rifampin
Digitoxin/digoxin
Procainamidă

Trombocitopeniile alloimune

Alloantigenele sunt variaţii moleculare proteice sau hidrocarbonate, determinate genetic, care pot fi recunoscute de sistemul imun al gazdei ca fiind non-self, ducând la generarea de alloanticorpi IgG, care duc la distrucţia prematură a celulelor care poartă antigenul respectiv. Situaţiile clinice în care pot fi observate aceste fenomene sunt transfuziile şi sarcina. Purpura posttransfuzională (PPT) este un sindrom rar, caracterizat de debutul brusc al unei trombocitopenii severe, care apare la 5-10 zile de la o transfuzie a uneia sau a mai multor unităţi de sânge. Alloanticorpii care apar sunt în general îndreptaţi împotriva antigenului PL^{A1}, care este localizat pe glicoproteina de suprafaţă IIIa, dar au fost descrişi alloanticorpi faţă de cel puţin şase antigene plachetare diferite. În mod caracteristic, PPT apare la indivizii PL^{A1} negativi, care au fost expuşi anterior, în timpul sarcinii sau al unei alte transfuzii din antecedente. Mecanismul prin care sunt distruse trombocitele autologe care nu posedă alloantigenul rămâne necunoscut. Trombocitopenia poate persista una sau mai multe luni. Complicaţiile hemoragice nu sunt neobişnuite, mai ales în fazele iniţiale ale evoluţiei şi pot fi fatale. Tratamentul constă în plasmaferează sau imunoglobuline intravenoase.

Trombocitopenia alloimună neonatală (TNA) este cauzată de producţia maternă de alloanticorpi Ig G care sunt capabili să traverseze bariera placentară şi să distrugă trombocitele fetale care poartă alloantigene de origine paternă. Sindromul apare cu o frecvenţă de 1: 1.000 - 2.000 de copii nou-născuţi la populaţiile vestice, şi în majoritatea cazurilor este implicat antigenul PL^{A1}. Nu sunt rare complicaţiile hemoragice şi, dacă diagnosticul a fost stabilit prenatal, se recomandă cezariana. Transfuziile cu trombocite materne "spălate", iradiate pot fi făcute în scop terapeutic sau diagnostic.

Sindromul pacienţilor refractari la transfuziile trombocitare, definit prin imposibilitatea de a obţine o creştere a numărului de trombocite după multiple transfuzii plachetare, este un sindrom comun de alloimunizare. Este cel mai frecvent datorat incompatibilităţilor din sistemul HLA, dar poate include şi epitopi specifici trombocitari.

Trombocitopeniile autoimune

Autoanticorpii antitrombocitari pot apare într-o mare varietate de boli, incluzând bolile limfoproliferative maligne, bolile autoimune şi infecţia cu HIV sau cu alte virusuri. Circa 15% din pacienţii cu lupus eritematos sistemic pot prezenta o trombocitopenie semnificativă mediată imun în cursul evoluţiei bolii. Trombocitopenia este de asemeni frecventă la pacienţii cu sindromul primar al anticorpilor antifosfolipidici. Anticorpii antitrombocitari par a fi diferiţi de cei antifosfolipidici, deoarece ei răspund diferit la tratament. Tratamentul trombocitopeniei din aceste boli autoimune este asemănător cu cel al purpurei trombocitopenice idiopatice, care va fi descris ulterior. Tratamentul trombocitopeniei autoimune la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) include utilizarea agentului antiviral Zidovudin, dar pacienţii cu trombocitopenie severă vor necesita de asemenea, şi tratament suplimentar ca la cei cu purpură trombocitopenică imună severă.

Purpura trombocitopenică idiopatică (autoimună) (PTI) este o distrucție plachetară mediată imun, ce apare în absența oricărei expuneri la medicamente sau substanțe toxice. Majoritatea pacienților au nivele anormal de mari de IgG pe suprafața trombocitelor și autoanticorpi îndreptați împotriva epitopilor glicoproteinelor trombocitare IIb sau IIb-IIIa. În circulație trombocitele au un timp de supraviețuire mult redus, deoarece fiind acoperite de IgG, ele vor fi reținute în splină și, mai puțin frecvent, în ficat. PTI poate apare la orice vârsta și se manifestă clinic prin peteșii (mai frecvent la nivelul extremităților inferioare), echimoze, sângerări din mucoase și epistaxisuri. Complicațiile severe includ hemoragiile gastrointestinale, sau intracraniene, care apar mai frecvent când numărul de trombocite scade sub 10.000/mm^3 sau această reducere se face rapid. Este posibil ca pacienții să fi prezentat o infecție virală cu 1-2 săptămâni înainte de apariția bolii, situație mai frecvent întâlnită la copii. La examenul obiectiv, splina nu este de obicei mărită, spre deosebire de pacienții cu sindrom de sechestrare splenică, iar datele clinice se pot limita la semnele de hemoragie

Testele de laborator confirmă trombocitopenia, adesea severă cu studii normale ale coagulării. Pe frotiul din sângele periferic pot fi văzute trombocite gigant, ceea ce sugerează o creștere a producției medulare; celelalte serii celulare sunt normale. Examenul măduvei osoase arată de obicei o creștere a numărului de megacariocite, proporțional cu distrucția periferică. Testele de confirmare includ teste pentru identificarea anticorpilor antitrombocitari și demonstrarea duratei reduse de viață a trombocitelor. Studiile privind supraviețuirea trombocitelor pot fi efectuate utilizând infuzii cu trombocite proprii marcate cu indiu radioactiv (Indiu ^{111}), urmărind radioactivitatea reziduală la intervale stabilite. În plus, prin această metodă și utilizând un contor pentru radiații, se poate aprecia care este sediul principal al acumulării radiotrasorului, informație utilă în cazul în care se prefigurează splenectomia.

Evoluția clinică al PTI depinde de vârsta la debut. La copil, PTI este instalată mai frecvent acut și dispare în câteva săptămâni cu sau fără tratament specific. În schimb, la adult (și la 10-20% din copii) debutul bolii este mai insidios și tinde sa evolueze mai cronic. În mod caracteristic trombocitopenia nu se rezolvă fără tratament, fiind uneori necesare cure prelungite pentru a obține un răspuns .Recăderile nu sunt neobișnuite și pot apare în prezenta unor infecții. PTI care se instalează sau care se agravează în timpul sarcinii poate duce la o trombocitopenie fetală severă, deoarece anticorpii sunt de obicei IgG care trec prin placentă .Complicațiile hemoragice care pot apare în timpul nașterii includ hemoragia intracerebrală, subdurală, și hematoamele subarahnoidiene, precum și numeroasele echimoze.

Tratamentul inițial la majoritatea pacienților cu PTI constă în prednison (1 mg/kg/zi), care duce la creșterea numărului de plachete la aproximativ 60 - 80%, din pacienții adulți. Răspunsul apare în general în mai puțin de două săptămâni de la inițierea terapiei; dacă nu a apărut nici o ameliorare în mai puțin de patru săptămâni, ar trebui luat în considerare un tratament alternativ. Mai mult de jumătate din pacienții adulți, care intră în remisiune cu prednison pot face recăderi după întreruperea medicamentului. Splenectomia este tratamentul de elecție al pacienților care nu răspund la steroizi sau recad după întreruperea steroizilor. După splenectomie se obține remisiune în 80% din cazuri, iar la 50% din cazuri remisiunea este menținută fără un tratament adițional. La cei cu recădere după splenectomie trebuie căutată o eventuală splină accesorie. Administrarea intravenoasă de imunoglobulină (1g/kg)poate produce o creștere tranzitorie, relativ rapidă a numărului de trombocite și poate fi făcută în timpul de așteptare al efectului terapeutic al prednisonului.

Transfuziile plachetare nu sunt de obicei utile, deși ele sunt necesare la pacienții cu complicații hemoragice severe. La pacienții cu PTI cronică, alternativele terapeutice includ vincristina, azatioprina, ciclofosfamida, danazolul și colchicina.

Bolile consumptive (neimune) care determină trombocitopenie

O largă varietate de mecanisme neimunologice pot duce la apariția trombocitopeniei prin creșterea distrucției plachetare (tabel 52-5).

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) este o boală rară, caracterizată de ocluzii difuze ale arteriolelor și capilarelor, determinând disfuncția ischemică a mai multor organe. Procesul patogen care stă la baza acestei boli nu este complet înțeles, deși în plasma acestor pacienți au fost observați factori de agregare plachetară și multimeri giganți de FvW .Tulburările organice afectează cel mai frecvent sistemul nervos central, ducând la alterarea statusului mental, deficite focale, convulsii și rinichiul, ducând la insuficiență renală oligurică. Datele de laborator clasice în PTT includ: trombocitopenia, care este frecvent severă, și semne de anemie hemolitică microangiopatică (anemie, schizocite, reticulocitoză, LDH crescut, hiperbilirubinemie, absența haptoglobinei). Mulți din acești pacienți sunt febrili. În lipsa tratamentului, rata mortalității în PTT este de peste 90%. Inițierea rapida a tratamentului adecvat scade mortalitatea la 10-20%; din acest motiv PTT trebuie considerată o reală urgență medicală. Baza tratamentului PTT constă în plasmafereză care trebuie efectuată de îndată ce a fost stabilit diagnosticul. În multe cazuri se utilizează și prednisonul (până la 200 mg/zi), iar unele forme ușoare (de exemplu fără tulburări neurologice, cu anemie și trombocitopenie ușoare) pot răspunde exclusiv la steroizi.

TABELUL 52-5 Boli ce determină trombocitopenie prin distrucție crescută, neimună a trombocitelor

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)
Sindromul HELLP (hemoliză, creșterea enzimelor hepatice, trombocitopenie)
Sarcina
Infecții
Circulație extracorporală (bypass-ul coronarian; hemodializă)
Arsuri
Sindromul hemolitic uremic (SHU)
Pre-eclampsia / eclampsia
Coagularea intravasculară diseminată (CID)
Boli cardiace congenitale sau dobândite
Sindromul Kasabach - Merritt (sindromul hemangiom - trombocitopenie)

Monitorizarea prin teste de laborator, care includ hemograme zilnice complete cu numărarea reticulocitelor, determinarea LDH şi controlul frotiului din sânge periferic este utilă pentru a evalua răspunsul terapeutic. PTT refractară poate răspunde la tratament cu vincristină, la splenectomie sau imunoglobulină intravenoasă. Într-unul din studii, circa 64% din pacienţi au suferit recăderi; majoritatea recăderilor au apărut în prima luna după întreruperea tratamentului.

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este o variantă nefrotopică a PTT care afectează predominant copiii mici. Se prezintă în mod tipic ca o insuficienţă renală oligurică care survine după o perioadă prodromală cu gastroenterită cu diaree sanguinolentă, la un copil mic. Enterita este produsă de infecţia cu un microorganism care produce toxina shiga sau o toxina "shiga-like"; cel mai frecvent implicat în ţările vestice este *Escherichia coli* serotipul O157: H7. În cazurile severe este necesară plasmafereza, dar la pacienţii cu forme uşoare este suficientă menţinerea echilibrului hidroelectrolitic.

Atât PTT cât şi SHU au fost descrise şi în asociere cu anumiţi agenţi chimioterapeutici, mai ales cu mitomicin C, precum şi după chimioterapia în doze mari şi transplantul medular. Sindromul HELLP (hemoliză, creşterea enzimelor hepatice şi trombocitopenie) apare în timpul sarcinii şi pare a fi o formă severă de preeclampsie. La pacientele cu preeclampsie şi eclampsie, trombocitopenia apare în 15-20%, respectiv în 50% din cazuri. În mod caracteristic, trombocitopenia şi celelalte manifestări din sindromul HELLP se remit postpartum. Alte cauze de distrucţie plachetară neimună, includ coagularea intravasculară diseminată, septicemiile şi tulburările cardiopulmonare (vezi tabel 52-5).

Sechestrarea trombocitelor

Hipersplenismul este un sindrom caracterizat de asocierea splenomegaliei cu una sau mai multe citopenii. O splenomegalie masivă este capabilă să reţină 90% din masa trombocitară totală; astfel trombocitopenia rezultă din creşterea rezervorului trombocitar intrasplenic. Masa trombocitară totală şi durata de viaţă a trombocitelor sunt de obicei aproape normale. Trombocitopenia este rar severă (50.000-100.0000/mm^3) iar majoritatea pacienţilor nu au manifestări hemoragice .Trebuie tratată cauza splenomegaliei; rar este indicată splenectomia ca metodă de tratament al trombocitopeniei.

Trombocitopenia secundară diluţiei intravasculare

Trombocitopenia diluţională poate să apară după perfuzii masive cristaloide, coloide, sau de mase celulare şi poate dura câteva zile. În anumite situaţii, mai ales în eforturile agresive de resuscitare la pacienţii traumatizaţi, pot apare cauze concomitente de trombocitopenie, (de exemplu CID), ceea ce complică tratamentul. La pacienţii cu măduvă osoasă normală această situaţie este de obicei tranzitorie; transfuziile de trombocite trebuie rezervate pacienţilor cu complicaţii hemoragice sau cu trombocitopenie severă, progresivă (sub 50000/mm^3).

TROMBOCITOZA

Trombocitoza este definită ca o creştere a numărului de trombocite peste 450.000/mm^3 şi apare în trei situaţii: (1) fiziologică sau tranzitorie; (2) reactivă sau secundară (3) primară sau "esenţială".

Trombocitoza tranzitorie sau fiziologică

După un stres sau efort fizic poate apare o trombocitoză fiziologică prin mobilizarea trombocitelor din splină şi plămân, sub influenţa epinefrinei. Acest proces apare şi la cei splenectomizaţi, probabil prin eliberarea trombocitelor din plămân.

Trombocitoza secundară

Trombocitoza reactivă sau secundară poate apare ca rezultat al creşterii producţiei medulare ca răspuns la hemoragie, hemoliză, la anumite infecţii (de exemplu TBC), deficit de fier, boli inflamatorii sau neoplazice. Trombocitoza reactivă după splenectomie poate ajunge la valori de peste 1.000.000/mm^3, şi poate persista câteva săptămâni. În general, trombocitozele secundare nu se complică cu hemoragii sau tromboze şi nu necesită tratament destinat reducerii numărului de trombocite. De obicei, tratamentul eficient al bolii de fond duce la normalizarea numărului de trombocite.

Trombocitoza esenţială (primară)

Trombocitoza esenţială este o boală mieloproliferativă care provine din transformarea neoplazică a unei celule stem pluripotente. Este caracterizată prin număr crescut de trombocite, splenomegalie, disfuncţie plachetară şi spre deosebire de trombocitozele secundare şi fiziologice, de un risc crescut de accidente hemoragice şi trombembolice. În circulaţie sunt observate trombocite gigante, iar studiile de agregare plachetară indică frecvent prezenţa de anomalii. Manifestările vasoocluzive includ eritromelalgia, atacuri ischemice tranzitorii, şi amauroza fugace; obstrucţia vaselor mai mari este mai puţin obişnuită. Complicaţiile hemoragice interesează mai ales mucoasele şi pot fi exacerbate de utilizarea de aspirină. Diagnosticul şi tratamentul trombocitozei esenţiale sunt discutate mai detaliat în capitolul 47.

DEFECTE TROMBOCITARE CALITATIVE

Defectele calitative ale trombocitului pot determina o alungire a timpului de sângerare în ciuda prezentei unui număr normal de trombocite. Aceste tulburări pot produce anomalii ale aderării, agregării sau eliberării plachetare.

Tulburările funcţiei trombocitare

Tulburări ereditare ale funcţiei trombocitare

Sindromul Bernard - Soulier este o boală rară autosomală recesivă caracterizată de un deficit al complexului

glicoproteic 1b - IX de pe suprafața plachetelor, care mediază aderarea inițială a acestora la FvW. Pe frotiul din sângele periferic de obsevă trombocite gigante; timpul de sângerare este prelungit datorită incapacității trambocitelor de a adera la stratul subendotelial. Spre deosebire de boala Bernard-Soulier, *trombastenia Glanzmann* este o boală autosomal recesivă care se caracterizează prin deficitul complexului glicoproteic IIb-IIIa. Acest complex receptor se leagă de fibrinogen și mediază agregarea plachetară. Testele de laborator indică un număr normal de trombocite cu morfologie normală, dar cu un timp de sângerare prelungit. Studiile agregării plachetare evidențiază absenta agregării la toți agoniștii și prezența agregării la ristocetin. Manifestările clinice includ menoragii, echimoze, epistaxisuri, gingivoragii. Tratamentul constă în transfuzii trombocitare în caz de complicații hemoragice. Aceste transfuzii trebuie administrate numai în situații clinice urgente, deoarece pacienții pot dezvolta alloanticorpi față de glicoproteinele de suprafață absente. Bolile ereditare care afectează granulele trombocitare pot și ele determina diateza hemoragică. Pacienții la care lipsesc granulele dense plachetare au o boală de stocaj (d) manifestă prin hemoragii cutaneomucoase și sângerări după naștere, după extracții dentare sau intervenții chirurgicale. Sindromul trombocitelor cenușii este o boală rară, caracterizată de absența granulelor α și tulburări minore ale hemostazei. Tulburări calitative ereditare ale trombocitelor pot apare și în asociere cu alte manifestări: Sindromul Hermansky-Pudlak (albinism oculocutanat, incluziuni ceroid-like în celulele reticuloendoteliale și diateză hemoragică datorată unei boli de stocaj a pool-ului δ,) *sindromul Chediak - Higashi* (albinism oculocutanat parțial, granule lizozomale gigante, infecții piogene recurente) și *sindromul Wiskott - Aldrich* (eczemă, trombocitopenie, imunodeficiență). Tratamentul acestor boli include evitarea aspirinei și a altor medicamente antiplachetare, controlul hormonal al menstrelor și transfuzii plachetare în caz de complicații hemoragice.

Bolile dobândite ale funcției trombocitelor

Spre deosebire de defectele calitative plachetare ereditare, cele dobândite sunt relativ frecvente și adesea asociate cu ingestia de medicamente, în special de aspirină, sau cu o boală de fond, cum ar fi de exemplu uremia. Multe medicamente pot da disfuncție plachetară prin mecanisme variate. Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă ciclooxigenaza și împiedică astfel sinteza intratrombocitară de prostaglandine endoperoxizi și de tromboxan A2. Spre deosebire de aspirină care are un efect ireversibil asupra acestei enzime, efectul inhibitor al antiinflamatoarelor nesteroidiene asupra ciclooxigenazei este reversibil. Unele antibiotice, în special penicilina în doze mari, interferă funcțiile plachetare, deși rar apar complicații hemoragice severe clinic în aceste situații. Alte medicamente care au fost incriminate în apariția defectelor trombocitare calitative sunt heparina, substituenții de plasmă, cum ar fi dextranul și anumite medicamente psihotrope.

Înainte de apariția dializei, hemoragiile erau o cauză obișnuită de morbiditate și mortalitate la bolnavii cu insuficiență renală. Manifestările hemoragice includ hematoame subdurale, hemoragii gastro- intestinale, epistaxis, sângerări mucoase. Hemoragiile postoperatorii sau postbioptice sunt o problemă clinică frecventă. Cea mai importantă anomalie a hematopoiezei la pacienții cu insuficiență renală este prelungirea timpului de coagulare, dar acesta nu este un indicator de acuratețe pentru aprecierea riscului crescut de hemoragie. Factorii care contribuie la apariția manifestărilor hemoragice în uremie includ disfuncțiile plachetare, disfuncția factorului von Willebrand, anemia, medicamentele administrate și trombocitopenia. Tratamentul include dializă, corectarea anemiei la un hematocrit de 25-30% și utilizarea de estrogeni conjugați la pacienții cu manifestări hemoragice. Desmopresina (DDAVP) stimulează eliberarea de factor von Willebrand endogen din celulele endoteliale, ceea ce duce adesea la scurtarea timpului de sângerare și la scăderea manifestărilor hemoragice. Infuziile de crioprecipitat, care conține factor von Willebrand nu au efect. În general, transfuziile trombocitare au eficiență redusă, deoarece plachetele transfuzate vor deveni rapid disfuncționale; transfuziile trebuiesc rezervate situațiilor de urgență, cum ar fi hemoragiile necontrolate.

PURPURA VASCULARĂ

Anomaliile vaselor sângelui care pot duce la manifestări hemoragice includ vasculitele, malformațiile vasculare, bolile colagenului, purpura (Tab. 52-6). *Telangiectazia hemoragică ereditară* (Osler - Weber -Rendu), este o boală autosomal dominantă, cu o frecvență estimată de 1 la 50.000, deși în unele populații poate fi semnificativ mai frecventă.

Manifestările clinice includ telangiectazii pe mucoase, epistaxis, hemoragii gastro - intestinale și malformații arterio- venoase mai mari ce pot apare în plămân sau creier. Telangiectazia hemoragică ereditară a fost legată genetic de cromozomul 9q 33-34 la unele familii și de cromozomul 12q la altele. Gena de pe cromozomul 9 codifică endoglobulina receptorului pentru factorul de creștere și transformare beta, care este o proteină membranară de pe celulele endoteliale. Hemoragia recurentă gastrointestinală, reprezintă o problemă semnificativă la acești pacienți, ducând la anemie feriprivă cronică. Efortul terapeutic principal trebuie făcut pentru a menține hemostaza locală și de a substitui fierul pierdut prin sângerările repetare.

Sindromul Kasabach - Merritt, este o coagulopatie de consum, care apare, datorită unor hemangioame gigant ce apar mei frecvent la copii. Anumite boli ereditare ale țesutului conjunctiv pot duce la manifestări hemoragice, în special Ehler - Danlos tipul IV și pseudoxantoma elasticum. *Purpura Henoch - Schonlein* este o vasculită mediată de complexe imune care determină simptome de artrită, dureri abdominale, nefrită și purpură palpabilă. Printre cauzele dobândite de purpură nontrombocitopenică, se numără scorbutul (prin deficit de vitamina C) și hipercorticismul (la acești pacienți notându - se echimoze după traume minore).

TABELUL 52-6 Anomaliile vasculare determinând o diateză hemoragică

Purpura simplex (colorație albăstruie uşoară)
Pupura Henech -Schanlein
Sindromul Kasabach - Merritt
Purpura metabolică (scorbutus, hipercortizolism)
Disproteinemie
Purpura senilă ("locurile vârstei")
Telangiectazia hemoragică ereditară
Bolile moştenite ale țesutului de legătură
Purpura cauzată de medicamente
Purpura psihogenică

TULBURĂRI ALE PROTEINELOR PLASMATICE CARE AFECTEAZĂ HEMOSTAZA PRIMARĂ

Boli ereditare

Factorul von Willebrand este o glicoproteină mare de adeziune care este prezentă în plasmă, în granulele α ale plachetelor, în corpii Weibel - Palade din celulele endoteliale şi în membrana bazală a vaselor sanguine. Proteina circulă sub formă de multimeri cu dimensiuni care variază de la 500 k Da la mai mult de 20000 k Da legați prin punți disulfidice, multimerii mai mari având o mare afinitate pentru legarea colagenului precum şi a plachetelor. În circulație, vWF se leagă de factorul VIII al coagulării pe care-l stabilizează, dar nu se leagă de plachete. Factorul vWF se leagă şi de colagenul subendotelial expus. Această legătură determină o modificare în conformația proteinei care permite vWF să interacționeze cu glicoproteina I b - IX de suprafață a plachetei, mediind adeziunea inițială a plachetei. După activarea plachetară, vWF se va lega şi de glicoproteina II b - III a, dar această interacție nu este implicată în fixarea inițială de stratul subendotelial.

Boala von Willebrand se datoreşte defectului atât calitativ cât şi cantitativ din molecula vWF (tab. 52 - 7). Prevalența bolii vW în populația generală e de aproximativ 1%, dar formele severe sunt considerabil mai puțin comune. Forma cea mai comună, tipul 1 este moştenită ca trăsătură autosomală - dominantă. Această formă este definită ca o scădere cantitativă parțială a moleculei, calitativ aparent normală. În contrast, tipul 2 constă într-o deficiență calitativă, care poate fi moştenită ca trăsătură dominantă autosomală sau recesivă, în funcție de subtipul acestei forme. În funcție de aspectul multimerilor şi de deficitul funcțional observat, tipul 2 al vWD este subdivizat în: 2A, 2B, 2M, 2N (vezi tab. 52-7). Tipul 3 al vWD este o boală autosomal recesivă caracterizată prin absența virtual completă a vWF. Prevalența tipului 3 al vWD este de aproximativ 1 la 1 milion.

Manifestările clinice ale vWD includ epistaxis, echimoze după traumatisme minore, sângerări ale mucoaselor, hemoragii gastrointestinale şi menoragii. Sângerarea este de asemenea obişnuită, în urma intervențiilor chirurgicale sau extracțiilor dentare. Tendința sângerării este variabilă în timp la acelaşi pacient, ea variind şi între membrii afectați ai aceleaşi familii. Pacienții cu tipul 3 al bolii (vWD) manifestă cea mai severă tendință hemoragică şi, datorită scăderii asociate a factorului VIII, aceşti pacienți putând dezvolta hemartroze şi hematoame profunde. Interesant de subliniat că pacienții cu tipul 2N al vWD fenotipic par a avea mai curând hemofilie A decât vWD datorită unei mutații a situsului de legare a factorului VIII de pe molecula vWF. Modul de transmitere este dominant autosomal, indicând că acesta nu este defect primar al factorului de coagulare VIII (vezi capitolul 52 despre discutarea deficienței factorului VIII).

Diagnosticul de laborator a vWD poate fi dificil datorită heterogenității bolii de-a lungul timpului la acelaşi individ necesitând testări frecvente la pacienții la care boala este suspectată pe criterii clinice. Mai mult, factorul von Willebrand este un reactant de fază acută, iar nivelul său circulant creşte cu vârsta, stress-ul şi sarcina. Timpul de sângerare este variabil şi frecvent normal la pacienții cu forme uşoare de boală. Evaluarea completă include o determinare a antigenului vWF, testare a cofactorului ristocetin, activitatea factorului VIII, şi o analiză multimer, care va permite o clasificare adecvată a bolii (tab. 52 - 7). Teste de screening includ numărarea trombocitelor (scăzute la pacienți cu tipul 2B) şi TTP (prelungit la pacienții cu boală vW severă datorită unei scăderi a factorului de coagulare VIII). În fine, agregarea plachetară indusă de ristocetin va fi crescută la pacienții cu tipul 2B de boala vWD, putând ajuta la identificarea acestui subtip.

Tratamentul ales în cazurile individuale depinde de tipul şi de severitatea vWD, ca şi de situația clinică specifică. Desmopresinul (DDAVP) creşte activitatea vWF la nivele adecvate la majoritatea pacienților cu tipul 1 al vWD prin stimularea eliberării endogene din depozitele endoteliale.(DDAVP) nu are un efect esențial la pacienții cu vWD severă şi este contraindicată la pacienții cu tipul 2 de boală, pentru că poate exacerba trombocitopenia. Pacienții care nu răspund la DDAVP, pot fi tratați cu concentrat de factor VIII cu puritate intermediară, care conțin cantități semnificative de vWF (concentrate de factor VIII recombinant sau purificate cu anticorpi monoclonali nu conțin vWF). Dacă crioprecipitatul nu a fost tratat pentru a inactiva virusurile, el nu ar trebui folosit la aceşti pacienți; se preferă un tratament substitutiv specific. Terapia cu estrogeni poate fi folosită pentru controlul metroragiilor, iar tratamentul antifibrinolitic poate fi util în special în timpul procedurilor stomatologice.

Bolile dobândite

La pacienții cu gamapatie monoclonală benignă, mielom multiplu, boli limfoproliferative şi boli autoimune severe, ca LES, au fost descrişi inhibitori dobândiți ai factorului vWF. Episoadele hemoragice pot fi rapid tratate la aceşti pacienți cu DDAVP, când titrul inhibitorilor este scăzut sau cu preparate de factor VIII cu puritate intermediară (care conțin cantități semnificative de vWF), la pacienții cu titruri mai mari de anticorpi. Tratamentul imunosupresor, imunoglobulina intravenoasă, plasmafereza, au fost utilizate în tratamentul unor pacienți. Boala vW dobândită, neimună a

TABELUL 52-7 Defectele cantitative şi calitative ale factorului von Willebrand (vWF) care determina boala von Willebrand (vWD)

Subtip	Defect fiziopatologic	Trăsături clinice	Date de laborator	Opțiuni terapeutice
1	Deficit cantitativ parțial	Sângerare-uşoară moderată	Scădere proporționala FvW: activitatea Ag şi cofactorului ristocetinei; model multimeric normal	DDAVP Preparate de factor VIII de puritate intemediară
2A	Defect calitativ cu scăderea funcției dependente de trombocite şi absența multimerilor GMM.	În general sângerare uşoară-moderată	Scăderea variabilă FvW:Ag şi cofactorul ristocetinic; factorul VIII poate fi de asemeni scăzut, sunt absenți multimerii GMM	DDAVP de obicei ineficient; *Preparate de factor VIII de puritate intermediară
2B	Defect calitativ caracterizat prin creşterea afinității pentru glicoproteina 1b a trombocitului	Vezi mai sus	Scăderea variabilă FvW:Ag, cofactorul ristocetinei, şi factorul VIII;I multimerii GMM sunt absenți; trombocitopenia; creşterea sensibilității plachetare la ristocetin	DDAVP contraindicată Preparate de factor VIII cu puritate intermediară
2M	Defect calitativ cu scăderea funcției dependente de trombocite şi cu multimeri GMM normali.	Tulburări hemoragice variabile	Scădere variabilă a vWF:Ag, cofactorul ristocetinei; pot fi anormale distribuția şi modelul de legare satelit.	Preparate de factor VIII de puritate intermediară DDAVP poate fi utilă în anumite cazuri
2N	Scădere marcată a afinității pentru factorul VIII	Idem	Scădere disproporționată a activității factorului VIII	
3	Deficit cantitativ sever	Tulburări hemoragice severe	Este nedetectabilă în general activitatea FvW ;Ag, a cofactorului ristocetinei şi factorului VIII	DDAVP ineficient Preparate de factor VIII cu puritate intermediară

DDAVP= desmopresin
GMM= greutate moleculară mare

fost descrisă la pacienții cu sindroame mieloproliferative, uremie, defecte cardiace şi în prezența anumitor medicamente.

BIBLIOGRAFIE

Coller BS: Inherited disorders of platelet function. În Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds.): Haemostasis and Thrombosis. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 721-766.

Ware HA, Coller BS: Platelet morphology, biochemistry and function. În Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds.): Williams Hematology. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1161-1201.

Warketin TE, Kelton JG: Acquired platelet disorders. În Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds.): Haemostasis and Thrombosis. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 767-815.

White III GC, Montgomery RR: Clinical Aspects of and Therapy for von Wildebrand disease. În Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Furie B, cohen HJ, Silberstein LE (eds.): Hematology. Basic Principles and Practice. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1725-1736.

53

Coagularea sanguină şi bolile ei

HEMOSTAZA SECUNDARĂ ŞI STABILIZAREA CHEAGULUI

După formarea trombusului plachetar iniţial, structura acestuia care este relativ laxă, poate fi consolidată prin intervenţia hemostazei secundare, rezultând un cheag stabil, care este menţinut printr-o reţea de fibre de fibrină strâns întrepătrunse. Proteinele plasmatice implicate în procesul coagulării, circulă prin plasmă sub formă de zimogeni inactivi sau profactori, în concentraţii care depăşesc cu mult necesarul unei hemostaze normale. După ce leziunea vasculară a dus la expunerea stratului subendotelial, sângele vine în contact cu factorul tisular care iniţiază *calea extrinsecă* a coagulării n din hemostaza secundară (numită şi faza de iniţiere, fig. 53-1). Factorul tisular expus se leagă de factorul VIIa, care în prezenţa ionilor de calciu, activează apoi factorul IX rezultând factorul IXa şi X rezultând factorul Xa. Acest proces este limitat de factorul inhibitor al căii tisulare (TPFI), care se leagă de complexul factor tisular-factor VIIa- factor X, formând o structura cuaternară inactivă. Un răspuns procoagulant susţinut necesită incorporarea componentelor căii intrinseci, ducând la amplificarea hemostazei secundare (fig. 53-1). Această etapă critică de amplificare este declanşată prin generarea unei mici cantităţi de trombină în timpul fazei iniţiale a răspunsului procoagulant. Feed-backul trombinei activează factorii XI, V, şi factorul VIII. Factorul XIa activează factorul IX la IXa, acesta interacţionează apoi cu factorul VIIIa în prezenţa Ca^{2+} şi a unui fosfolipid din suprafaţa membranei, formând complexul "factor X-aza intrinsecă". Factorul Xa interacţionează cu cofactorul Va, în prezenţa Ca^{2+} şi a unui fosfolipid de suprafaţă a membranei pentru a forma complexul protrombinazei. Aceste două complexe enzimatice procoagulante realizează conversiunea substraturilor zimogene la enzime active pentru a genera rapid trombina la sediul leziunii. Trombina clivează proteolitic fibrinogenul, o proteină mare, asimetrică (cu greutatea moleculară de aprox. 340000 daltoni), care este formată din trei perechi de lanţuri polipeptidice (numite $A\alpha\beta\gamma$). Monomerii de fibrină rezultaţi polimerizează, formând o reţea insolubilă care este apoi solidarizată de transglutaminază, factorul XIIIa, rezultând astfel un cheag rezistent la liză. În afara de conversia fibrinogenului la fibrină, trombina mai are numeroase alte funcţii care sunt şi ele esenţiale pentru un răspuns procoagulant normal. După cum s-a menţionat anterior, prin feed-back trombina activează factorii V, VIII, şi XI, ducând la amplificarea răspunsului procoagulant (vezi fig.53-1). Trombina activează şi trombocitele, expunând astfel fosfolipidele procoagulante (furnizând complexelor factor - X-aza şi protrombinaza, un substrat membranar) şi inducând eliberarea de substanţe activatoare plachetare (tromboxan, ioni de calciu, adenozindifosfatul-ADP, factorul von Willebrand, fibronectina şi trombospondina). Trombina activează şi factorul XIII care leagă polimerii de fibrină. Ea are rol şi în activarea proteinei C, unul din anticoagulanţii naturali, după cum se va discuta ulterior.

Ficatul este locul unde se sintetizează majoritatea proteinelor coagulării. Factorii II, VII, IX, şi X şi proteinele anticoagulante C şi S, necesită prezenţa vitaminei K pentru γ carboxilarea resturilor specifice de acid glutamic în domeniile de legare a fosfolipidelor. În absenţa vitaminei K (sau în prezenţa warfarinei), sunt sintetizate proteine anormale care nu posedă resturi de acid γ carboxiglutamic şi care sunt din această cauză nefuncţionale în procesul coagulării. Factorii V, XI, XII fibrinogenul şi antitrombina III sunt şi ei sintetizaţi în ficat, dar nu au nevoie de vitamina K pentru această sinteză, factorul VIII este sintetizat în ficat (transplantul de ficat creşte nivelul factorului VIII la valori normale la pacienţii cu hemofilie A), dar concentraţia sa nu scade în bolile hepatice aflate în faza terminală. De fapt nivelul factorului VIII poate chiar să crească la pacienţii cu boli hepatice, în paralel cu factorul vW, care este sintetizat în endoteliul vascular. Aceasta sugerează că factorul VIII este sintetizat şi în celulele endoteliale, nu numai în ficat.

Manifestările clinice întâlnite la un pacient cu afectarea uneia din proteinele procoagulante implicate în hemostaza secundară sunt diferite de cele din defectele hemostazei primare şi includ: hemoragii articulare, musculare, echimoze, sângerări după traumatisme sau intervenţii chirurgicale. Testele de screening pentru investigarea anomaliilor acestor proteine procoagulante implicate în hemostaza secundară, includ timpul de protombină (TP), timpul parţial de tromboplastină activată (TPTa), timpul cheagului de trombină (TCT) (tab. 53 - 1), dar diagnosticul unui deficit specific necesită determinări ale nivelelor plasmatice. Datorită recentelor progrese terapeutice, este esenţială precizarea exactă a deficitului existent, pentru aplicarea tratamentului optim.

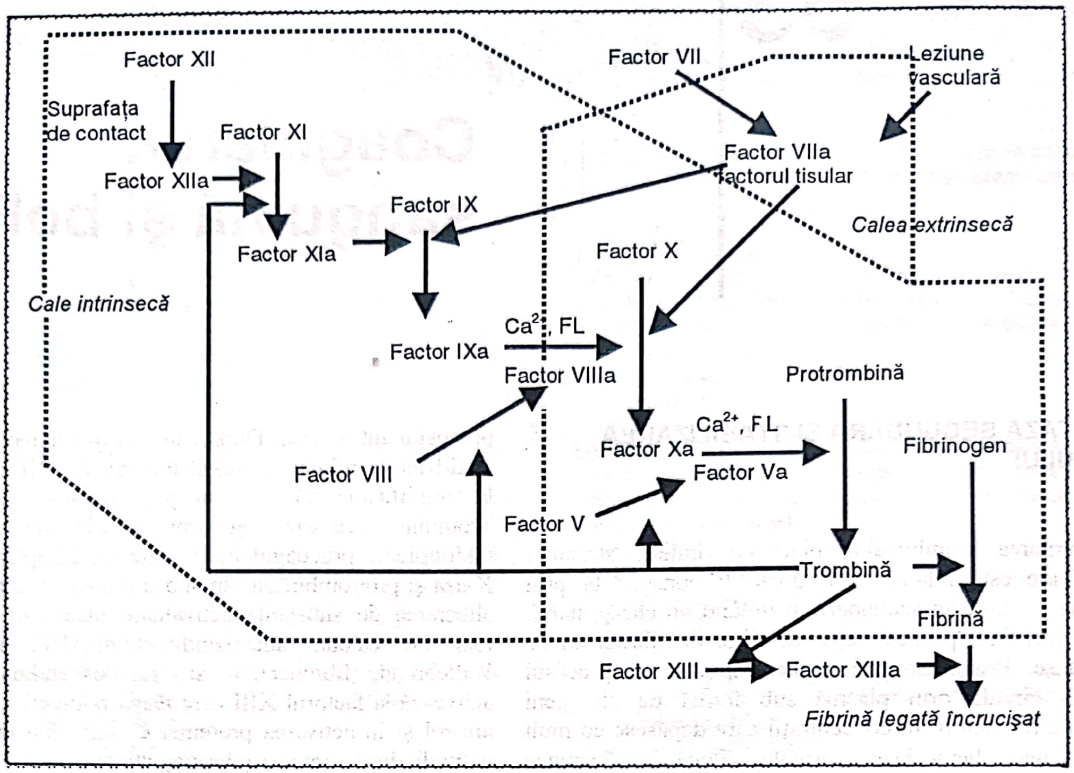


Figura 53-1

Hemostaza secundară. Calea extrinsecă începe cu expunerea factorului tisular şi inițiază hemostaza secundară. Calea intrinsecă este esențială pentru generarea continuă a trombinei, care activează mai mulți factori în acest compartiment al hemostazei secundare prin feedback. Timpul de protrombină (TP) evaluează calea extrinsecă, iar timpul parțial de tromboplastină activată (TPTa) evaluează calea intrinsecă a coagulării; FL = fosfolipide.

Bolile ereditare ale hemostazei secundare

Hemofilia A

Hemofilia clasică, sau hemofilia A, este o boală hemoragică X - linkată cu o frecvență de 1 la 5000 nou născuți de sex masculin, făcând-o una din cele mai frecvente boli moştenite ale hemostazei secundare. Hemofilia A este rezultatul deficitului funcțional al factorului VIII care încetineşte rata

TABELUL 53-1 **Anomaliile testelor coagulării la bolile ereditare ale hemostazei secundare şi factorului von Willebrand (vWF)**

Deficiența	Rezultate în prelungirea			
	PT	APTT	TCT	Timpul sângerării
Factorului VII	+	-	-	-
Factorului X	+	+	-	-
Factorului V	+	+	-	-
Factorului II	+	+	-	-
Fibrinogenului	+	+	+	+
Factorului XII	-	+	-	-
Factorului XI	-	+	-	+/-
Factorului IX	-	+	-	-
Factorului VIII	-	+	-	-
Factorului XIII	-	-	-	-
vWF	-	+/-	-	

PTT = timpul parțial al tromboplastinei activate; PT = protrombină; TCT = timpul de închegare al trombinei

de activarea a factorului X din complexul factori intrinsec-X-aza, ducând astfel la dispariția fazei de amplificare a hemostazei secundare (fig53-1). Gena pentru factorul VIII a fost clonată, secvențializată şi localizată pe brațul lung al cromozomului X (Xq28). Este o genă neobişnuit de mare, ocupând aproximativ 0,1% din întregul cromozom X. Gena factorului VIII a pacienților cu hemofilie A poate suferi deleții, inserții, inversiuni. Deşi a fost identificat un număr mare de mutații, circa 50% din pacienții cu hemofilie A severă prezintă o inversare care implică intronul 21 şi un intron neobişnuit de lung (32kb). În fine, există o rată semnificativă de mutații spontane ale acestei gene mari, deoarece 30% din pacienți nu au antecedente familiale.

Manifestările clinice ale hemofilinei A sunt direct legate de nivelul circulator al factorului VIII la indivizii afectați. Cei cu hemofilie severă au sub 1% din concentrația normală a factorului VIII şi prezintă episoade hemoragice recurente severe, cu hemartroze spontane, hematoame intramusculare, pseudotumorale, hematurie, hemoragii intracraniene, epistaxis, gingivoragii. Cei cu hemofilie uşoară au peste 5% din nivelul normal al factorului VIII. Aceşti pacienți fac rar complicații hemoragice, dar au tendința de a sângera excesiv după traumatisme şi intervenții chirurgicale. Cei cu hemofilie moderată au între 1-5% din valorile normale de factor VIII şi prezintă un risc hemoragic intermediar.

Diagnosticul de laborator a hemofiliei A include TP, TCT, timp de sângerare - normale, dar cu TPTa prelungit, care se corectează când plasma pacientului este amestecată cu plasmă normală. Confirmarea diagnosticului necesită

determinarea nivelului factorului VIII, care este scăzut ; acest test este util şi pentru a aprecia gravitatea potenţială a manifestărilor bolii. Depistarea purtătorilor şi diagnosticul prenatal pot fi efectuate prin analiza polimorfismului lungimii fragmentului restricţionat în familia afectată.

Tratamentul acelor pacienţi care prezintă complicaţii hemoragice sau care urmează a suferi o intervenţie chirurgicală, are ca factor esenţial creşterea nivelului plasmatic al factorului VIII. La pacienţii care au forme uşoare de boală, poate fi utilă administrarea de desmopresină (DDAVP), deoarece ea stimulează eliberarea de factor VIII endogen din celule endoteliului vascular. La majoritatea pacienţilor tratamentul de substituţie cu concentrate de factor VIII înalt purificate sau cu factor VIII recombinant, este fundamental. Concentratele de factor VIII derivate din plasma umană sunt tratate cu detergenţi sau termic pentru a inactiva virusurile hepatitice şi al imunodeficienţei umane (HIV), care, în trecut, reprezentau un pericol major pentru populaţia hemofilică. Dozarea şi durata tratamentului sunt determinate în funcţie de localizarea şi de severitatea episoadelor hemoragice sau de amploarea intervenţiilor chirurgicale ce urmează a fi efectuate. O unitate de factor VIII/kg trebuie sa crească nivelul factorului VIII cu 2%; proteina infuzată are un T1/2 plasmatic de 8-12 ore.

Măsurile speciale pentru pacienţii hemofilici includ evitarea aspirinei şi a altor medicamente antiplachetare, evitarea injecţiilor intramusculare şi a procedurilor invazive dacă acestea nu sunt asociate cu o terapie de substituţie adecvată cu factor VIII, precum şi iniţierea rapidă a tratamentului de substituţie în cazul episoadelor hemoragice sau potenţial hemoragice. La cei cu hemofilie severă, cu sângerări recurente, pot fi utile programele de terapie la domiciliu şi/sau profilaxia cu factor VIII. Posibilele complicaţii pe termen lung includ artropatiile progresive datorate hemoragiilor intraarticulare, hepatita şi apariţia unui factor inhibitor al factorului VIII, care poate surveni la 15-20% din pacienţi(vezi mai departe).

Hemofilia B

Hemofilia B este de asemenea o boală hemoragică X-linkată determinată de deficitul de factor IX, cu o incidenţă estimată de 1 la 30000 de naşteri. Factorul IX este şi el localizat pe braţul lung al cromozomului X (Xq 27.1) şi, ca şi în cazul deficitului de factor VIII, duce la o încetinire a amplificării caii hemostazei secundare (vezi fig.53-1). Clinic hemofilia A şi hemofilia B sunt identice şi testele de screening relevă un TPTa prelungit, care se corectează prin adaos de plasmă normală (vezi tabel 53-1). Demonstrarea unui nivel scăzut al activităţii factorului IX este esenţială pentru diagnosticul hemofiliei B. Tratamentul episoadelor hemoragice constă în terapie de substituţie cu preparate de plasmă care conţin factor IX purificate cu anticorpi monoclonali. Preparatele de factor IX recombinant sunt în prezent în studiu. T1/2 al factorului IX este de 18-24 ore *in vivo*, astfel că tratamentul de întreţinere necesită o singură administrare zilnică. Plasma proaspăta congelată (PPC) sau concentratele de factor IX (numite şi concentrate de complex protrombinic CCP), erau utilizate în tratamentul pacienţilor cu hemofilie B. Ele nu mai trebuie folosite în această situaţie deoarece conţin şi factorii VII, X şi protrombină, iar infuziile concentrate de factor IX au fost asociate cu apariţia unor tulburări trombembolice consumptive. Ca şi în hemofilia A, la cca. 5-10% din pacienţii cu hemofilie B trataţi cu preparate de factor IX, poate apare un factor inhibitor al factorului IX.

Deficite ale altor factori de coagulare

Deficitul factorului VII este o tară autosomală recesivă rară, cu o incidenţă estimată de 1:500.000. Manifestările clinice includ echimoze după traumatisme minime, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hemoragii ale ţesuturilor moi şi menometroragii la femei. În mod caracteristic, deficitul de factor VII determină o alungire a TP, cu un TPTa normal, la fel ca şi TCT şi timpul de sângerare (TS).(vezi tabel 53-1). Tratamentul episoadelor hemoragice constă în administrarea de PPC şi CCP dar există limite ale eficienţei datorate T1/2 biologic scurt al factorului VII care este de numai 2-6 ore. Totuşi numai 10-20% din activitatea normală a factorului VII este suficientă pentru o hemostază adecvată.

Deficitul factorului X este de asemenea o tară autosomală recesivă cu o incidenţă estimată la mai puţin de 1:500.000. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele ale deficitului de factor VII, dar testele de laborator relevă TP şi TPTa prelungite (vezi tabel 53-1). Tratamentul episoadelor hemoragice constă în administrarea de PPC sau CCP.

Deficitul factorului V, sau parahemofilia, este o boală rară autosomal recesivă care afectează tot "complexul protrombinazei". Ca şi în deficitul de factor X, testele de laborator indică o prelungire a TP şi a TPTa. Spre deosebire de factorul X, 20% din factorul V din sânge este conţinut de granulele α plachetare. Este interesant faptul că există diferenţe între severitatea complicaţiilor între indivizi înrudiţi; severitatea se corelează mai bine cu nivelul factorului V intratrombocitar decât cu cel plasmatic. Tratamentul deficitului de factor V constă în administrare de PPC pentru episoadele hemoragice sau preoperator.

Deficitul de protrombină este o boală extrem de rară, cu mai puţin de 30 indivizi înrudiţi, bine caracterizaţi. Manifestările clinice includ echimoze uşoare, sângerare în cazul intervenţiilor chirurgicale, menoragie; hemartrozele sunt neobişnuite. Datele de laborator relevă o prelungire a TP şi a TPTa, iar diagnosticul se bazează pe determinarea nivelului factorului II. Tratamentul episoadelor hemoragice şi profilaxia preoperatorie se fac cu PPC; episoadele hemoragice acute pot fi tratate cu CCP.

Deficitul de fibrinogen poate fi datorat deficitului de producţie a unei molecule normale (hipo-sau afibrinogenemia) sau producţiei unei molecule structural anormale (disfibrinogenemia). Afibrinogenemia congenitală este o boală rară, autosomal recesivă, care duce la complicaţii hemoragice încă de la naştere. Datele de laborator indică o alungire a tuturor testelor de screening la aceşti pacienţi (vezi tabel 53-1). Disfibrinogenemia poate fi asociată cu o tendinţă de sângerare la unii pacienţi, dar în general nu se asociază cu nici o manifestare clinică, iar în unele cazuri apare chiar tendinţa la tromboze. Tratamentul pacienţilor cu afibrinogenemie şi disfibrinogenemie hemoragică constă în

administrarea de crioprecipitat pentru episoadele de hemoragie, sau pentru profilaxia preoperatorie. Timpul de înjumătățire a fibrinogenului este de 4 zile, astfel că substituția adecvată poate fi ușor realizată și de menținut în majoritatea cazurilor.

Deficitul de factor XI este moștenit ca tară autosomal recesivă, dar heterozigoții pot manifesta simptome hemoragice minore. Factorul XI este mai frecvent deficitar la descendenții evreilor Ashkenazi, deși acest defect este întâlnit și la alte grupuri etnice. Hemoragiile spontane sunt relativ neobișnuite; cele mai multe accidente hemoragice apar asociate intervențiilor chirurgicale sau/și procedurilor stomatologice. TPTa este prelungit iar diagnosticul necesită determinarea nivelului factorului XI. Tratamentul constă în administrarea de PPC în episoadele hemoragice și profilactic, preoperator.

Deficitul de factor XII determină o prelungire marcată a TPTa care se corectează după amestecul cu plasmă normală; nu există tendință la sângerare. În mod asemănător, deficitul de kininogen cu greutate moleculară mare sau prekalikreina, va duce la alungirea TPTa, fără o creștere a riscului de hemoragii. Este importantă identificarea corectă a acestei deficiențe, deoarece acești pacienți nu trebuie să primească tratament profilactic cu plasmă. În schimb, deficitul de factor XIII, care este o boală rară autosomal recesivă, este caracterizat de diateza hemoragică dar cu teste normale de screening al hemostazei. Diateza hemoragică este prezentă în mod curent de la naștere, când apare hemoragia bontului ombilical, și se menține pe parcursul vieții. Diagnosticul de laborator necesită demonstrarea dizolvării cheagului de fibrină în 8M uree, fapt care indică lipsa de solidarizare a polimerilor de fibrină prin factorul XIII, factor de stabilizare a cheagului. Tratamentul constă în administrarea de PPC în episoadele hemoragice, cât și în scop profilactic. Timpul de înjumătățire este lung (~ 9zile) și numai 3-5% din nivelul normal de factor XIII este suficient pentru a asigura o hemostază normală.

Bolile dobândite ale hemostazei secundare

Deficitul de vitamina K

Vitamina K este necesară pentru γ carboxilarea posttranslațională a resturilor specifice de glutamil la factorii VII, IX, X și II și la proteinele anticoagulante C și S. În organism se găsesc rezerve foarte mici de vitamina K; această vitamină liposolubilă se găsește în legumele foliate, cu frunze de un verde închis (vitamina K_1), iar o parte este sintetizată de flora bacteriană intestinală normală. Din aceste cauze, deficitul de vitamină K este neobișnuit. Situațiile clinice care pot determina deficit vitaminic sunt: 1. Deficitul de vitamină K la nou-născut, datorat sintezei reduse atâta timp cât intestinul nu este colonizat cu flora bacteriana.; 2. Sindromele de malabsorbție, cum ar fi enterita regională și boala celiakă a adultului ; 3. Nutriția parenterală prelungită, mai ales dacă se asociază și tratament cu antibiotice care sterilizează intestinul; 4. Administrarea de anticoagulante orale. Deficitul de vitamina K este precoce semnalat de alungirea izolată a TP, datorită timpului scurt de injumătățire a factorului VII. Dacă deficitul de vitamină progresează, se produce și o alungire a TPTa datorită scăderii factorilor IX, X, și II (tabel 53-2). Manifestările hemoragice includ echimoze, gingivoragii, hematoame, hematurie, hemoragii gastrointestinale. Tratamentul constă în substituția vitaminei K pe cale orală, subcutanată sau intravenoasă. Administrarea intravenoasă a fost asociată cu reacții adverse și de aceea trebuie făcută lent. În general injecțiile intramusculare trebuie evitate deoarece pot determina hematoame masive. La pacienții cu simptome hemoragice semnificative, la care este esențială corectarea rapidă a deficitului (chiar temporar), se pot utiliza PPC sau/și CCP.

Bolile hepatice

Pacienții cu boli hepatice avansate au în mod curent tendința la sângerare. Afectarea funcției hepatice poate duce la multiple anomalii ale coagulării sanguine, incluzând:

1. Scăderea sintezei hepatocitare de factori ai coagulării;
2. Propagarea coagulopatiei diseminate intravasculare datorită incapacității ficatului de a metaboliza factorii activați ai coagulării și datorită nivelelor reduse ale proteinelor reglatorii (antitrombina III și proteina C);
3. Trombocitopenia, care este în general secundară sechestrării trombocitelor într-o splină mărită prin hipertensiune portală;
4. Disfuncția plachetară datorată interferenței cu nivelele crescute ale produșilor de degradare a fibrinei sau cu alți inhibitori ai funcției plachetare a căror epurare intrahepatică este redusă;
5. Creșterii fibrinolizei prin creșterea eliberării de activator al plasminogenului din endoteliul vascular și prin scăderea sintezei hepatice de inhibitor α_2 al plasminei. Datele de laborator includ o alungire a TP și a TPTa, creșterea produșilor de degradare a fibrinei, trombocitopenia. Spre deosebire de deficitul de vitamina K, toți factorii procoagulanți și anticoagulanți sintetizați în ficat vor fi reduși, cu excepția factorului VIII care este în mod caracteristic crescut (vezi tabel 53-2). Mai mult, o scădere a nivelului factorului VIII trebuie să ridice suspiciunea unui proces concumptiv supraadăugat. Tratamentul include suplimentarea vitaminei K și produși de sânge în episoadele hemoragice.

Coagularea intravasculară diseminată

Coagularea intravasculară diseminată (CID) apare atunci când sistemele normale regulatoare ale hemostazei se depreciază sau sunt suprasolicitate. Răspunsul procoagulant este activat intravascular, ducând la generarea trombinei într-un mod difuz, nelocalizat. Ischemia tisulară și leziunile viscerale pot fi consecința depozitării extensive a trombilor de fibrină în microvascularizație. În asociere cu răspunsul procoagulant este activat și procesul fibrinolitic, ducând la generarea de plasmină, enzimă fibrinodegradantă (fig. 53-2). Activarea concomitentă a acestor două mecanisme contrarii poate duce la consumul de factori de coagulare și de

TABELUL 53-2 **Anomaliile de laborator care pot fi folosite pentru diagnosticul diferenţial între deficitul de vitamina K, bolile ficatului şi CID**

Boala	PT	TPTa	Factor II	Factor V	Factor VIII	Plachete
Deficit de vitamina K	↑	N sau ↑	↓	N	N	N
Boli hepatice	↑	↑	↓	↓	N	N sau ↓
CID acută	↑	↑	↓	↓	↓	↓

TPTa = timpul parţial al tromboplastinei activate; CID = coagularea intravasculară diseminată N = normal; PT = protrombină.

trombocite, determinând accidente hemoragice semnificative din punct de vedere clinic. Tabloul clinic variabil al acestui sindrom depinde de intensitatea activării celor două procese.

Trebuie reţinut faptul că CID este un proces secundar care este iniţiat de o cauză fiziopatologică primară. Cauzele CID sunt diverse şi includ infecţii, neoplazii, anomalii vasculare congenitale sau dobândite, complicaţii obstetricale, reacţii transfuzionale, traumatisme, veninuri şi multe alte mecanisme (tabel 53-3). În unele cazuri, CID poate reprezenta cea mai bine exprimată manifestare a unei boli, cum ar fi de exemplu cazul complicaţiilor hemoragice din septicemia meningococică. În alte boli, ca de exemplu în neoplazii, pot exista date de laborator care să indice prezenţa concomitentă a CID, însă tulburările date de aceasta pot să nu fie atât de extinse încât să dea manifestări clinice. Totuşi, o CID aparent uşoară poate evolua rapid la o formă acută cu modificarea corespunzătoare a formei clinice. Este esenţială stabilirea severităţii procesului consumptiv dacă sunt luate în considerare intervenţii terapeutice care vizează procesul de hemostază.

Diagnosticul de laborator al CID depinde de un anumit model al anomaliilor testelor de laborator, însă nici unul din aceste teste izolat, nu poate pune diagnosticul într-o situaţie clinică dată. În CID acută necompensată, TP şi TPTa sunt prelungite, nivelele fibrinogenului n, factorului V şi factorului VIII sunt scăzute şi este prezentă trombocitopenia (vezi tabel 53-2). Dovezile activităţii fibrinolitice constau în nivele crescute ale produşilor de degradare ai fibrinei şi ale D-dimerilor. Ultimii iau naştere din digestia benzilor de fibrină, solidarizate de factorul XIII şi sunt indicatori ai unui proces de fibrinoliză (diferit de procesul fibrinogenolitic). Pot fi observate pe frotiul din sângele periferic schizocite, care provin din traumatizarea eritrocitelor care sunt antrenate de fluxul sanguin printre benzile de fibrină intravasculare. Spre deosebire de CID acută, în CID cronică (sau compensată), testele de screening pot fi normale sau cu minime anomalii. Totuşi prezenţa produşilor de degradare ai fibrinei şi D-dimerilor, cu valori de obicei crescute indică prezenţa unui proces litic.

Interpretarea corespunzătoare a datelor de laborator necesită integrarea cu tabloul clinic specific. De exemplu, în CID poate fi observată anemia hemolitică microangiopatică, la fel ca şi purpura trombotică trombocitopenică (PTT), dar tratamentul acestor două boli este extrem de diferit. În mod asemănător, coagulopatia din bolile hepatice determină multe din anomaliile întâlnite în CID. Prezenţa unui nivel crescut de factor VIII în boala hepatică poate ajuta în diferenţierea celor doua procese, însă nu cu certitudine deoarece la acelaşi bolnav pot coexista atât CID cât şi o afecţiune hepatică. În fine, unii pacienţi cu anomalii de laborator care sugerează

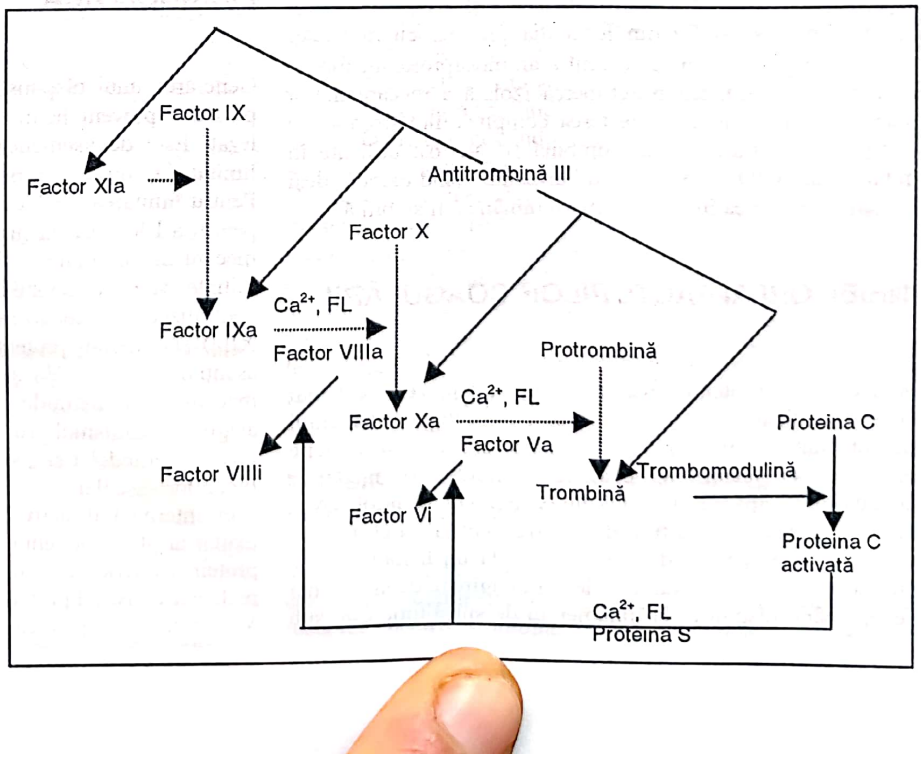


Figura 53 - 2
Mecanismul de acţiune al căilor naturale anticoagulante ale antitrombinei III şi proteinei C. În prezenţa trombomodulinei, trombina este convertită dintr-o enzimă procoagulantă într-una anticoagulantă , determinând activarea proteinei C. Deficitul de proteină C sau S poate determina o stare de hipercoagulabilitate la anumiţi indivizi înrudiţi. Factorul V_{Leiden} constă într-o mutaţie unică a unui aminoacid la Arg_{506} în lanţul greu al factorului Va, făcând molecula activată rezistentă la acţiunea proteinei C activate. Spre deosebire de calea proteinei C, care inactivează cofactorii procoagulanţi, antitrombina III se leagă de enzimele procoagulante inactivându-le. Heparina produce un efect anticoagulant prin accelerarea inactivării acestor proteinaze serice de către antitrombina III. FL= fosfolipid.

TABELUL 53-3 Situații clinice asociate cu coagulare intravasculară diseminate (CID)

Cauze predominant acute
Septicemie
Abruptio Placentae
Embolie cu lichid amniotic
Muşcătură de şarpe
Reacţii hemolitice masive
Traumatisme, hipertermie
Leucemia promielocitară acută
Cauze predominant cronice
Neoplazii
Malformaţii arteriovenoase
Pre-eclampsie
Sindromul fetusului mort
Hipertensiunea malignă
Ciroză hepatică severă

CID-ul pot avea de fapt numai un proces consumptiv localizat, secundar unui anevrism arterial sau unui hemangiom cavernos (Kassabach-Merritt). Tratamentul anomaliei vasculare va duce la corectarea coagulopatiei.

Tratamentul CID trebuie, din aceste motive, centrat pe tratamentul bolii de fond, ca de exemplu utilizarea de antibiotice la pacientul septic sau îndepărtarea fătului în cazul dezlipirii de placentă. Corectarea sau îndepărtarea procesului declanşator este esenţială pentru stoparea procesului consumptiv. În cazurile compensate sau când complicaţiile hemoragice sunt uşoare, nu este necesar tratament specific al defectelor hemostazei. Dacă apar deficite semnificative ale factorilor coagulării (de exemplu fibrinogen < 100mg/dl sau prelungirea TP) şi/sau ale trombocitelor (de exemplu trombocite < 20.000/mm^3), tratamentul profilactic de substituţie poate reduce riscul de hemoragie. Trebuie utilizate testele de laborator pentru a aprecia răspunsul terapeutic şi pentru a dirija măsurile terapeutice ulterioare. Utilizarea heparinei în CID este controversată, deşi ea poate aduce beneficii în cazul CID din leucemia promielocitară acută. Agenţii antifibrinolitici, ca acidul ε animocaproic, au fost şi ei utilizaţi în CID, dar întreruperea izolată a mecanismului fibrinolitic poate duce la creşterea complicaţiilor trombotice În fine, concentrate cu antitrombină III au fost utilizate în tratamentul CID asociată cu anumite sindroame, deşi eficienţa lor clinică în aceste situaţii rămâne a fi stabilită.

INHIBITORI AI FACTORILOR COAGULĂRII

Anticorpii antiproteine procoagulante sunt prezenţi cel mai adesea ca alloanticorpi, care au luat naştere după tratamentul de substituţie la pacienţii cu hemofilie sau cu alte deficite ereditare de factori ai coagulării. Inhibitorii factorilor coagulării pot apare la 15-20% din pacienţii cu hemofilie A şi la ~5% din cei cu hemofilie B, mai frecvent la cei cu fenotip clinic sever. Existenţa de alloanticorpi la un hemofilic este suspectată atunci când tulburările hemoragipare devin tot mai severe, când răspunsul la tratamentul de substituţie este sub cel aşteptat, sau când testele de corectare a coagulării prin adăugare de plasmă normală sunt negative. Opţiunile terapeutice pentru obţinerea hemostazei în timpul episoadelor hemoragice acute, includ tratamentul substitutiv cu doze mari, pentru cazurile la care concentraţiile de inhibitori sunt mici, sau agenţi scurt-circuitanţi, cum ar fi CCP sau factorul VIIa recombinant. În cazurile cu titruri mari de inhibitori se recomandă plasmafereza, tratament adsorbtiv extracorporal, imunoglobuline intravenos. Tratamentul de întreţinere la aceşti pacienţi include încercări de a elimina inhibitorul prin tratament imunosupresiv sau citotoxic sau inducerea toleranţei imune.

Autoanticorpii apăruţi spontan sunt cel mai frecvent dirijaţi contra factorului VIII. Condiţiile clinice asociate cu apariţia acestor anticorpi sunt statusul postpartum, boli limfoproliferative, vârsta înaintată. Manifestările clinice variază de la cazuri asimptomatice la indivizi la care inhibitorii determină episoade hemoragice cu risc vital. Tratamentul la aceşti pacienţi este asemănător cu cel al hemofilicilor cu alloanticorpi dobândiţi.

Deşi apariţia spontană a anticorpilor antifactor V este rară, pot apare alloanticorpi ai factorului V după expunerea la produşi de trombină bovină. Trombina bovină este utilizată frecvent ca agent hemostatic local sau ca şi component al adezivului de fibrină. Multe din aceste produse de trombină conţin o cantitate semnificativă de factor V bovin ca şi alte proteine bovine. Anticorpii antiproteină bovină pot reacţiona încrucişat cu factorul V uman sau cu factorul II uman, determinând alungirea TP şi TPTa, care nu se corectează după amestecul cu plasma normală. Manifestările clinice sunt variabile, dar în unele cazuri s-au descris hemoragii severe. La aceşti pacienţi poate fi utilă transfuzia de trombocite, care conţin factor V în granulele lor α, astfel protejat faţă de anticorpi. Tratamentul aplicat pentru inhibitorii factorului II include PPC şi CCP.

ANTICOAGULANȚI NATURALI ŞI CALEA FIBRINOLITICĂ

Generarea unui răspuns procoagulant exploziv este esenţial pentru a preveni hemoragia excesivă dintr-un vas sanguin lezat. Este de asemenea important ca acest proces să fie limitat şi să nu se extindă în alte zone ale sistemului vascular. Pentru limitarea fiecărei etape a răspunsului procoagulant şi pentru a-l localiza la nivelul vasului lezat, există o serie de mecanisme normale anticoagulante. TFPI limitează etapele iniţiale ale răspunsului procoagulant, antitrombina III neutralizează proteinazele serice (factorii IIa, Xa, IXa, XIa şi XIIa) şi sistemul proteinei C actitare inactivează cofactorii esenţiali (factorul Va şi factorul VIIIa)(fig.53-3). Pe lângă mecanismele naturale anticoagulante, calea fibrinolitică asigură mecanismul prin care un cheag de fibrină deja format poate fi remodelat şi eventual îndepărtat în timpul procesului raparator vascular (vezi fig. 53-2). Plasminogenul este activat prin intermediul activatorilor plasminogenului (activatorul tisular al plasminogenului, urokinaza), rezultând plasmina, o proteinază serică care degradează trombul de fibrină şi care realizează clivajul proteolitic al fibrinogenului, factorilor V şi VIII pentru a împiedica formarea excesivă de fibrină. Ca şi

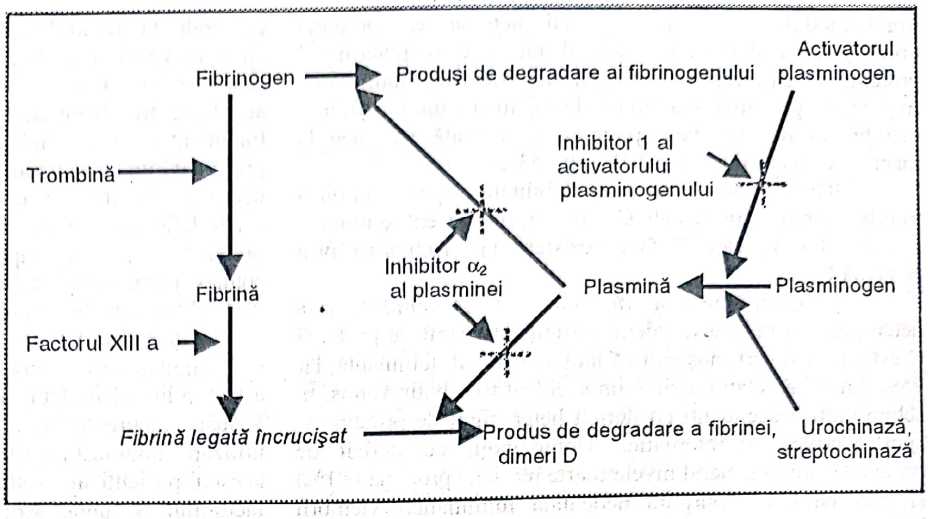


Figura 53 - 3

Calea fibrinolitică. Activatorul tisular al plasminogenului, urokinaza şi streptokinaza, toate determină conversia plasminogenului la plasmină. Plasmina degradează fibrina legată la produşi de degradare ai fibrinei şi D-dimeri. Calea fibrinolitică este limitată de inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului, care inactivează activatorul tisular al plasminogenului şi de inhibitorul α2-plasminei, care inactivează plasmina.

răspunsul procoagulant şi sistemul fibrinolitic este controlat de inhibitori specifici care limitează generarea (inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului) şi activitatea plasminei (inhibitorul α2 al plasminei).

Anomaliile ereditare ale anticoagulanţilor naturali sau ale mecanismelor fibrinolitice, ca şi un număr de tulburări dobândite, pot duce la un risc crescut de accidente trombembolice (tabel 53-4). Trombembolia venoasă are o incidenţă anuală de 1:1000, determinând o morbiditate şi o mortalitate semnificative. Evaluarea unui pacient cu accident trombembolic include o anamneză amănunţită, focalizată în special pe antecedentele heredocolaterale şi un examen clinic amănunţit. Analizele de laborator pentru evaluarea unei stări de hipercoagulabilitate primară includ şi teste de screening,

TABELUL 53-4 Stări de hipercoagulabilitate

Stările primare (moştenite) de hipercoagulabilitate

Deficit de antitrombină III
Deficit de proteină C
Deficit de proteină S
Rezistenţa la proteină C activată
Disfibrinogenemia
Homocistinemia
Anomaliile fibrinolizei
  Hipoplasminogenemia
  Displasminogenemia
  Eliberarea anormală a activatorului tisular al plasminogenului
Creşterea inhibitorului activatorului plasminogenului
  Lipoproteină (a) crescută

Stări secundare (dobândite) de hipercoagulabilitate

Anticorpi antifosfolipidici
Neoplazii
Sindroame mieloproliferative
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Sarcină
Stări induse de tratament
Sindrom nefrotic
Boala inflamatorie a intestinului
Sindromul Behcet
Septicemie

deşi acestea nu sunt în general anormale la majoritatea acestor pacienţi.

STĂRI DE HIPERCOAGULARE PRIMARĂ

Deficitul de antitrombină III

Antitrombina III (AT III) este un inhibitor al proteinazei serice care neutralizează din punct de vedere funcţional trombina şi factorii X a, IX a, XI a, XII a. Inhibiţia apare prin formarea unui complex echimolar între AT III şi proteazele individuale, proces care estre accelerat de anticoagulantul heparină. *In vivo*, heparanii suprafeţei endoteliale şi alţi glicozaminoglicani pot servi la creşterea inactivării proteinazelor serice procoagulante de către ATIII. Deficitul de ATIII este o boală autosomal dominantă caracterizată de un risc crescut de trombembolii venoase, mai ales la adulţii tineri. Prevalenţa deficitului de ATIII în populaţia generala a fost estimat a varia de la 1:2.000la 1:5.000. Incidenţa trombozei venoase la indivizii cu deficit de ATIII creşte odată cu vârsta, iar tromboza recurentă poate apare la 60% din pacienţi, după episodul iniţial. Deficitul de ATIII este responsabil pentru numai 2-6% din pacienţii cu o nouă tromboză venoasă profundă.

Deficitele dobândite de ATIII pot fi întâlnite în boli hepatice, sindromul nefrotic, stări consumptive trombohemoragice, sau în asociere cu unele medicamente, incluzând aici heparina şi L-asparaginaza. Diagnosticul de laborator al deficitului de ATIII include teste funcţionale şi antigenice. Tratamentul constă în administrarea de anticoagulante pentru accidentele trombembolice, deşi pot fi necesare doze mari de heparină pentru obţinerea efectului terapeutic. Sunt disponibile şi concentrate de antitrombină III dar rolul lor ca agent terapeutic este neclar.

Proteina C, proteina S şi rezistenţa la proteina C activată

Trombomodulina este o proteină de suprafaţă a celulei endoteliale exprimată constituţional, care are funcţia de receptor pentru trombină. Când trombina se leagă de

trombomodulină, ea nu va mai acționa ca proteină procoagulantă, devenind în schimb un activator puternic al proteinei C, care este un zimogen dependent de vitamina K. În prezența proteinei S, a ionilor de calciu și a unui fosfolipid membranar de suprafață, proteina C activată va duce la inactivarea factorilor Va și VIIIa (fig.53-2).

Stările de hipercoagulabilitate pot implica trombomodulina, proteinele C sau S și, mai recent, o mutație a factorului V, care îl face rezistent la inactivarea prin proteina C.

Fenotipul clinic al *deficitului de proteină C* este heterogen. La unii descendenți înrudiți, deficitul de proteină C este în mod cert moștenit ca tară autosomal dominantă, iar 75% din cei afectați prezintă un accident trombotic venos. În schimb alți descendenți cu deficit heterozigot de proteină C sunt complet asimptomatici. Homozigoții cu deficit de proteină C au în general nivele foarte joase de proteină (<1%) și prezintă clinic purpură neonatală fulminantă. Membrii heterozigoți ai acestor genealogii sunt în general asimptomatici sugerând un model recesiv de transmitere genetică a bolii. Este interesant că analiza mutațiilor din aceste familii diferite evidențiază faptul că la descendenții cu risc protrombotic crescut au fost prezente mutații asemănătoare cu cele întâlnite la cei asimptomatici, sugerând astfel intervenția unor factori adiționali în determinarea fenotipului clinic.

Diagnosticul de laborator al deficitului de proteină C necesită demonstrarea unui nivel scăzut de proteină la pacientul care nu a primit tratament cu warfarină și care nu are deficit de vitamina K. Tratamentul constă în terapie anticoagulantă pe termen lung la pacienții cu accidente trombembolice venoase. O complicație posibilă a tratamentului cu warfarină la acești pacienți este necroza cutanată. Datorită timpului scurt de înjumătățire al proteinei C (~6 ore), ea poate scade rapid în timpul tratamentului cu warfarină, crescând rata de hipercoagulabilitate în mod tranzitor. Din acest motiv pacienții care primesc tratament cu warfarină trebuie "acoperiți" la începutul tratamentului cu doze terapeutice de heparină.

Proteina S este de asemenea o proteină dependentă de vitamina K. dar, în contrast cu alți factori ai coagulării dependenți de vitamina K, proteina S este mai curând un cofactor pentru proteina C activată decât un zimogen. Aproximativ 60% din cantitatea totală de proteină S circulantă este cuprinsă într-un complex cu un component al complementului, "C4b binding protein", care este un reactant de fază acută. Numai forma liberă de proteină S poate funcționa ca și cofactor pentru proteina C activă. Ca urmare a acestui fapt, în stările acute inflamatorii, creșterea concentrației "C4b binding protein" duce la o scădere a nivelului de proteină S liberă, cu un nivel normal al proteinei S totale (legată+liberă). Documentarea deficitului de proteină S necesită din acest motiv confirmarea nivelului scăzut al proteinei atunci când pacientul este stabil clinic și nu se află sub tratament cu anticoagulante orale.

Deficitul de proteină S este moștenit ca tară autosomală dominantă; starea heterozigotă este asociată cu un risc crescut de accidente tromboembolice. Evenimentele trombotice, predominant venoase includ trombozele venoase profunde, tromboflebitele superficiale și embolia pulmonară, dar s-au descris și tromboze venoase axilare, mezenterice sau cerebrale. Deficitul de proteină S a fost de asemenea asociat cu o frecvență crescută de accidente embolice arteriale, mai ales la adulții tineri. Acești pacienți au un risc crescut de accidente trombembolice recurente și necesită în general tratament anticoagulant pe toata durata vieții, după ce au prezentat un eveniment trombotic inițial. S-au raportat necroze cutanate induse de warfarină, dar mai rare decât în cazul deficitului de proteină C. În fine, deficite dobândite de proteină S apar în timpul sarcinii și în cazul utilizării de contraceptive orale, dar este incert dacă o stare de deficit dobândită poate duce la o creștere a riscului protrombotic.

Proteina C activată (PCA) își exercită efectul anticoagulant prin neutralizarea proteolitică a factorului Va și a factorului VIIIa. Unii pacienți cu accidente trombembolice venoase recurente au rezistență la PCA demonstrată prin utilizarea unui test modificat pornind de la TPTa. Majoritatea acestor pacienți au o singură mutație punctiformă în gena factorului V unde Arg_{506} este înlocuită cu un reziduu glutamic (aceste factor V modificat se numește factor V_{Leiden}). Aceasta face ca situsul de clivaj al PCA-ului din acestă poziție să devină rezistent la proteoliză, făcând factorul Va_{Leiden} rezistent la neutralizarea prin PCA.

Rezistența la proteina C activată a fost recunoscută ca fiind cea mai comună boală ereditară care duce la stare de hipercoagulabilitate. În funcție de criteriile de selecție a pacienților, 19-60% din pacienții cu boală venoasă tromboembolică au fost rezistenți la PCA. Mai mult, la anumite populații circa 2 -8,5% din indivizii normali pot avea această mutație. Există diferențe rasiale, deoarece rezistența la PCA a fost raportată ca fiind relativ neobișnuită la anumite grupuri etnice. Creșterea estimată a riscului de trombembolie venoasă a pacienților cu rezistență la PCA este de 5- 10 ori mai mare pentru heterozigoți și de 50-100 ori mai mare pentru homozigoți. În general, rezistența la PCA nu este asociată cu o frecvență crescută de accidente trombembolice arteriale, deși unii descendenți înrudiți au o incidență crescută a accidentelor vasculare cerebrale.

Diagnosticul de laborator al rezistenței la PCA constă într-un test bazat pe TPTa, la care se adaugă PCA. Adăugarea de PCA la plasma unui individ normal duce la prelungirea TPTa. În schimb, la un pacient cu rezistență la PCA, nu apare o prelungire semnificativă a TPTa. Există câteva abordări alternative pentru caracterizarea eșantioanelor de plasmă în prezența heparinei și a anticoagulantului lupic. Un test anormal privind rezistența la PCA trebuie ulterior evaluat prin analiza genotipului pentru a determina starea de homo- sau de heterozigotie. Determinarea genotipului este esențială în ceea ce privește recomandările terapeutice și analiza genealogică.

Anomaliile fibrinolizei

Defectele congenitale ale unora din componentele sistemului fibrinolitic au fost asociate cu tromboze (vezi tabel 53-4). Au fost descoperite cel puțin 30 de familii cu anomalii ereditare ale plasminogenului, calitative și cantitative. Manifestările clinice sunt variabile, iar diagnosticul se bazează pe nivelul plasminogenului. Nu a fost clar demonstrată existența unor pacienți cu deficit al activatorului tisular al plasminogenului

(AtP), dar au fost descrişi descendenţi înrudiţi cu un defect moştenit al eliberării de AtP. Demonstrarea eliberării defectuoase de AtP este dificilă şi necesită un test de provocare pentru a stimula eliberarea de AtP din celulele endoteliale. La indivizii normali, nivelul de AtP creşte de 2-3 ori faţă de valorile bazale după stimulare; acest răspuns poate fi afectat la unii indivizi. În fine, unii indivizi au nivele crescute de inhibitor 1 al activatorului plasminogenului (IAP-1) şi fac adesea accidente trombotice. Înainte de a aprecia că este vorba de o tulburare ereditară reală sunt însă necesare determinări repetate, pentru că IAP-1 este un reactant de fază acută. Tratamentul episoadelor trombotice secundare bolilor ereditare necesită administrarea de anticoagulante.

Defectele din sistemul fibrinolitic pot determina de asemenea şi diateza hemoragică, care nu este detectată prin teste screening de rutină. Ambele tulburări necesită teste specifice de coagulare pentru confirmarea diagnosticului.

STĂRI DE HIPERCOAGULABILITATE SECUNDARĂ

Anticorpii antifosfolipidici

Anticorpii antifosfolipidici includ anticoagulantul lupic, identificat prin interferarea cu testele de coagulare dependente de fosfolipide şi anticorpii anticardiolipinici, identificaţi prin capacitatea lor de a lega cardiolipina în teste enzimatice specifice. Mulţi din aceşti pacienţi vor avea şi test VDRL pozitiv (Venereal Disease Research Laboratory) datorită interacţiunii anticorpilor cu cardiolipina. Anticorpii antifosfolipidici (AAFL) au fost cel mai frecvent descrişi la pacienţii cu lupus eritematos sistemic, deşi aproape jumătate din pacienţii cu diagnostic serologic de AAFL nu au lupus. Printre aceştia se află indivizi cu alte boli, autoimune sau maligne, indivizi care iau anumite medicamente (clorpromazină, chinină, procainamidă, hidralazină) dar şi persoane sănătoase.

Evenimentele tromboembolice, atât cele venoase cit şi cele arteriale apar la ~40% din pacienţii cu lupus eritematos sistemic şi AAFL. Frecvenţa acestor accidente trombotice la pacienţii care deşi nu au lupus au AAFL este variabilă; unii au o frecvenţă crescută a trombozelor (de exemplu cei cu sindrom AAFL primar), în timp ce alţii fac rar aceste complicaţii (de exemplu cei cu anticorpi asociaţi unor stări infecţioase). Alte manifestări clinice asociate cu prezenţa de AAFL includ simptome neurologice, în special amauroza figace, atacuri ischemice tranzitorii şi cefalee; avorturi spontane recurente; livedo reticularis; anomalii valvulare cardiace şi trombocitopenie.

Determinarea în laborator a prezenţei unui AAFL poate fi dificilă datorită heterogenităţii anticorpilor şi necesită demonstrarea existenţei unui inhibitor al coagulării lipidodependent sau a unui anticorp anticardiolipinic. În multe cazuri, anticorpul este identificat în timpul evaluării unui TPTa anormal care apare izolat la o persoană aparent sănătoasă. Accidentele trombembolice sunt tratate cu anticoagulante. Datorită faptului că mulţi din aceşti pacienţi nu vor prezenta niciodată un accident trombembolic, nu este recomandat tratamentul cu anticoagulante la acei indivizi care au AAFL dar nu au tromboze în antecedente.

Bolile maligne

Armand Trousseau a fost primul care a descris asocierea dintre tromboflebită şi boli maligne, în urmă cu 120 ani. A fost ulterior demonstrat că anumite neoplasme, mai ales adenocarcinoamele pancreasului, stomacului, arborelui biliar, sunt asociate cu o frecvenţă crescută a evenimentelor tromboembolice. Mai mult de 10% din pacienţii cu tromboze venoase profunde, fără factori de risc identificabili, pot dezvolta ulterior o neoplazie În evaluarea clinică a pacientului cu un prim accident trombotic, trebuie avută în vedere şi posibilitatea unei neoplazii.

TERAPIA BOLII TROMBOEMBOLICE

Modalităţile terapeutice folosite în tratamentul bolii tromboembolice includ terapie antiplachetă, anticoagulantă şi fibrinolitică (tab. 53-5).

Tratamentul antiplachetar

Tratamentul antiplachetar s-a dovedit a fi de cea mai mare valoare în tratamentul bolii arteriale trombembolice prin blocarea depunerii de trombocite pe suprafaţa plăcii de aterom rupte. Cel mai utilizat agent antiplachetar este aspirina care inhibă ireversibil ciclooxigenaza trombocitară ducând la inhibarea agregării mediate de acidul arahidonic. Situaţiile clinice în care aspirina şi- a dovedit eficienţa sunt: 1. Tratamentul pacienţilor cu angor instabil ; 2. Profilaxia secundară la pacienţii care au suferit un accident vascular cerebral. Ticlopidina este un agent antiplachetar care interferă agregarea plachetară mediată de ADP. În general el este utilizat ca agent de rezervă în cazurile în care aspirina nu este tolerată sau nu produce ameliorare clinică. Dipiridamolul este un inhibitor de ciclic adenozin-monofosfat- fosfodiesterază şi poate fi util în asociere cu warfarina, pentru a scădea rata de embolii sistemice la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. În anumite situaţii clinice şi-au arătat eficienţa câtiva agenţi terapeutici noi, cum ar fi anticorpii monoclonali chimerici antiglicoproteina IIb-IIIa (abciximab) şi dezintegrinele.

Tratamentul anticoagulant

Tratamentul anticoagulant interferă hemostaza secundară, întârziind formarea cheagului de fibrină. *Heparina*, un medicament administrat parenteral, creşte mult rata de inhibare prin intermediul antitrombinei III a factorului II şi într-o mai mică măsură a factorilor X şi IX.

TABELUL 53-5 Agenți terapeutici utilizați în tratamentul și prevenirea bolilor trombotice

Agent	Mecanismul acțiunii	Teste de laborator ajutătoare	Antidot
I Agenți antiplachetari			
Aspirina	Inhibă ciclo-oxigenaza trombocitară	Studii ale agregării plachetare; timpul de sângerare	Transfuzia plachetei
Ticlopidina	Limitează agregarea plachetară mediată de ADP	Studii ale agregării plachetare	Transfuzii trombocitare
Dipiridamol	Inhibă ciclic AMP fosfodiesteraza	-	Transfuzii trombocitare
Anticorp 7E3	Anticorp anti glicoproteină IIb-IIIa	Studii ale agregării plachetare	Transfuzii trombocitare
Dezintegrinele	Interferă cu fibrinogenul care se leagă de glicoproteina IIb-IIIa	Studii ale agregării plachetare	Transfuzii trombocitare
II Anticoagulante			
Heparină	Accelerează inhibarea trombinei prin antitrombină III și a generării trombinei	TPTa, nivelul heparinei	Sulfat de protamină
HGMJ; heparinoid	Accelerează inhibarea factorului Xa de către antitrombină III	Nivelele anti - factorului Xa	Sulfatul de protamină anulează parțial efectul
Hirudin	Antitrombină specifică a lipitoarei	TPTa	PPC; CCP
Warfarin	Interferă cu γ carboxilarea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K	TP	(1) Vit. K (2) PPC (3) CCP
Argatroban; PPACK	Antitrombine sintetice	-	PPC,CCP
III Agenți trombolitici			
Streptokinază	Activarea plasminogenului la plasmină	TCT; fibrinogen PDf	Crioprecipitat
Urokinază	Ca mai sus	TCT; fibrinogen PDf	Crioprecipitat
AtP	Activarea plasminogenului la plasmină	TCT; fibrinogen, PDf	Crioprecipitat

TP= timpul de protrombină; TPTa = timpul parțial de tromboplastină activată; HGMJ = heparine cu greutate moleculară joasă; TCT = timpul cheagului de trombină; PPC = plasma proaspătă congelată; CCP= concentrate de complex protombinic; PDf = produși de degradare a fibrinei (fibrinogenului);AtP= activatorul tisular al plasminogenului.

Heparina standard este un amestec complex de glicozaminoglicani polisulfatați purificați, din mucoasa intestinală porcină sau din plămânul bovin. Administrată intravenos sau subcutanat, heparina standard este un anticoagulant excelent care și-a demonstrat eficiența în numeroase situații clinice. Poate fi utilizată în tratamentul bolii trombembolice venoase și a angorului instabil și al altor sindroame coronariene instabile; se poate administra și pentru profilaxia trombembolismului. Este anticoagulantul de elecție în timpul sarcinii. Monitorizarea se face prin măsurarea TPTa, cu un nivel terapeutic care corespunde unor nivele de heparină *ex. vivo* de 0,2-0,4 ui/ml, determinate prin titrarea protaminei. Complicațiile tratamentului cu heparină includ hemoragiile, osteoporoza, trombocitopenia indusă de heparină.

Heparinele cu greutate moleculară joasă (HGMJ) sunt preparate din heparină standard prin clivare enzimatică sau hidroliză chimică. Capacitatea heparinei de a cataliza inhibarea trombinei prin antitrombină III este dependentă în mod critic de mărimea moleculei fiind necesară o lungime de minimum 18 a lanțului de oligozaharide. În schimb, inhibarea factorului Xa poate apare chiar dacă lanțul de oligozaharide este semnificativ scurtat. Astfel HGMJ au un efect mai pronunțat de antifactor Xa decât antitrombina. Un avantaj terapeutic semnificativ al HGMJ este acela că sunt asociate cu un risc mai mic de hemoragie decât heparina standard, deși ele au efecte antitrombotice comparabile. *Warfarina* este un anticoagulant oral care blochează regenerarea vitaminei K din epoxizi, interferând astfel carboxilarea posttranslațională a reziduurilor de acid glutamic de pe factorii de coagulare II, VII, IX, și X și de pe proteinele anticoagulante C și S. Inhibarea acestui proces conduce la sinteza de factori de coagulare inactivi din punct de vedere funcțional, rezultând o stare de hipocoagulabilitate. Deși warfarina este rapid absorbită din tractul gastrointestinal, există o latență de 24-36 ore înainte de apariția efectului anticoagulant evident, datorită timpului necesar pentru ca factorii de coagulare dependenți de vitamina K normali să dispară din circulație. Tratamentul anticoagulant cu warfarină trebuie monitorizat pentru a obține efectul antitrombotic dorit fără a expune pacientul la un risc excesiv de mare de hemoragii; testul optim în acest scop este TP. Datorita variațiilor răspunsurilor individuale ale tromboplastinei la efectul anticoagulant al warfarinei s-a adoptat o normă internațională, ca modalitate de standardizare a monitorizării. Aceasta, exprimată ca raport, este de 2-3 pentru majoritatea cazurilor clinice care necesită tratament cu warfarină, excepție făcând pacienții cu proteze valvulare cardiace, la care anticoagularea se face până la valori de 2,5-3,5. Antidotul la pacientul supraanticoagulat constă în suplimentarea vitaminei K sau, în situații mai acute, în administrarea de PPC.

Terapia fibrinolitică

Agenții trombolitici acționează prin activarea plasminogenului la plasmină, ceea ce inițiază liza cheagului. Cei mai utilizați agenți fibrinolitici sunt streptokinaza, urokinaza, și activatorul tisular al plasminogenului, care diferă din punct de vedere al mecanismului prin care activează plasminogenul, timpul de supraviețuire în circulație

şi specificitatea pentru fibrină. Tratamentul trombolitic este mai eficient la pacienţii cu infarct miocardic acut, deşi există date care susţin eficienţa sa şi în cazul pacienţilor cu accidente vasculare cerebrale trombembolice, tromboze arteriale periferice şi boală trombembolică venoasă. Complicaţiile hemoragice nu sunt rare; hemoragia intracraniană apare la 0,5-1% din pacienţii trataţi cu agenţi fibrinolitici. Testele de laborator care pot fi utilizate în monitorizarea tratamentului fibrinolitic includ timpul cheagului de trombină (TCT) şi timpul lizei cheagului de euglobulină şi nivelul fibrinogenului, deşi în perfuziile de scurtă durată cu agenţi fibrinolitici monitorizarea specifică poate să nu fie necesară. În caz de supradozaj se poate utiliza crioprecipitatul ca sursă de fibrinogen iar agenţii antifibrinolitici pot fi utilizaţi în cazul complicaţiilor hemoragice cu risc vital.

BIBLIOGRAFIE

Dahlbäck B: Inherited trombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. Blood 1995; 85: 607-614.

Dalen JE, Hirsh J (eds.): Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 1995; 108(Supplement): 225S-522S.

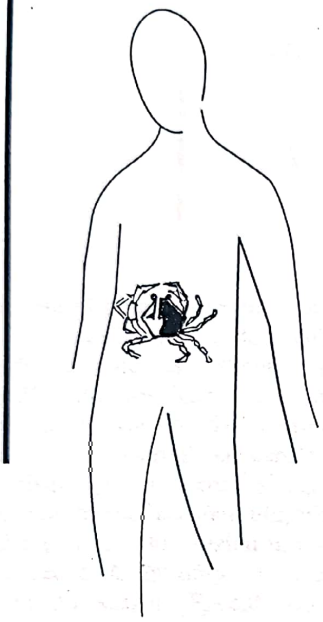
Hoffman M, Roberts HR: Hemophilia and related conditions-inherited deficiencies of prothrombin (factor II), Factor V, and factors VII to XII În Beutler E, Lichtman MA, Coller VS, Kipps TJ (eds.): Williams Hematology. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1413-1439.

Ratnoff OD: Hemostatic defects in liver and biliary tract disease and disorders of vitamin K metabolism In Ratnoff OD, Forbes CD (eds.): Disorders of Hemostasis. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 459-479.

Seligsohn U: Disseminated intravascular coagulation In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds.): Williams Hematology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1497-1516.

Oncologie

Secțiunea VIII



54

Consideraţii generale în oncologie

În Statele Unite, cancerul este răspunzător de mai mult de 550.000 de decese anual, un număr inferior doar celui al deceselor prin boli cardiovasculare. Statisticile curente sugerează că aproximativ 30% din americani fac cancer în cursul vieţii, din care două treimi vor deceda ca urmare a acestei boli. Cele mai frecvente localizări ale cancerului sunt prostata şi plămânul la bărbaţi, sânul la femei, şi regiunea colorectală la ambele sexe (Fig. 54-1). În cursul ultimilor 25 ani, cancerele pielii, sânului, pancreasului, vezicii urinare, şi testiculului au crescut ca frecvenţă, în timp ce cancerele gastric şi invaziv cervical au scăzut. Recent, cancerul pulmonar la bărbaţi a scăzut în concordanţă cu scăderea fumatului, dar această scădere este pe deplin compensată de creşterea incidenţei la femei. Există diferenţe geografice izbitoare în frecvenţa unor localizări specifice. În Japonia, de exemplu, sunt frecvente carcinoamele gastrice şi hepatocelulare, în timp ce carcinoamele mamare şi ale colonului sunt relativ rare. Probabil că diferenţele reflectă factori de mediu, de vreme ce emigranţii japonezi din Statele Unite ajung să se încadreze în frecvenţele americane în doar una sau două generaţii.

ETIOLOGIE

Oncogene

Ultima decadă a focalizat atenţia asupra genelor care controlează proliferarea celulară ca ţintă a mutaţiilor care conduc la tulburarea creşterii celulare normale, creştere ce conduce la cancer. Unele din aceste mutaţii genice pot fi moştenite şi explică incidenţa mare a cancerului în unele familii. Altele pot fi dobândite în urma expunerii la cancerigeni ambientali, viruşi, sau alţi agenţi. Apariţia cancerului la un anumit individ este rezultatul final a mai mult de o mutaţie a ADN-ului celular normal, iar un număr de modificări distincte în genomul celular sunt necesare pentru exprimarea completă a unei celule canceroase.

Cea mai mare atenţie în cercetările privind ADN-ul uman şi cancerul au primit-o două elemente ale genomului uman: oncogenele şi genele de supresie tumorală. Proto-oncogenele (sau oncogenele celulare) constituie componente normale ale tuturor celulelor şi sunt extrem de importante în reglarea creşterii şi a diferenţierii normale celulare . Proto-oncogenele sunt extrem de stabile în evoluţia vertebratelor şi constituie principalii candidaţi pentru un substrat pe care pot acţiona o multitudine de stimuli carcinogenici. Oncogenele sunt segmente de AND promotoare tumorale care sunt activate sau potenţate de o perturbare a proto-oncogenelor. Genele de supresie tumorală sunt gene recesive care controlează de asemenea proliferarea celulară normală. Un dezechilibru între activarea oncogenelor şi inactivarea genelor de supresie tumorală este important în carcinogeneză.

Au fost identificate mai mult de 20 de proto-oncogene. Produsele lor de expresie sunt proteine localizate în nucleu, citoplasmă şi membranele celulare. Unele din funcţiile acestor produse sunt cunoscute (Tabelul 54-1). Multe sunt tirozin - kinaze iar unele sunt factori de creştere (de exemplu factorul de creştere plachetar şi factorul de creştere epidermic). Un exemplu de activare a unei proto-oncogene este cromozomul Philadelphia (Ph^1), care constă în translocaţia reciprocă între cromozomii 9 şi 22 în leucemia granulocitară cronică LGC. Ph^1 (Fig. 54-2) se găseşte în celulele hematopoetice la aproape toţi pacienţii cu LGC Proto-oncogena c-*abl* este localizată pe cromozomul 9 lângă punctul de rupere şi este translocată invariabil pe cromozomul 22, cu punctul de rupere de pe 22 care apare într-o regiune extrem de îngustă denumită "break-point cluster region (b c r)". Gena de fuziune b c r : c - *abl* rezultată codifică o proteină de fuziune himerică, p 210 (greutate moleculară 210 kd). Spre deosebire de produsul normal al genei c - *abl*, p 145, proteina de fuziune p 210 suferă autofosforilarea reziduurilor de tirozină şi posedă activitate puternică de tirozin kinază care ar putea fi fundamentală în patogenia LGC. Demonstraţia recentă că o boală asemănătoare LGC apare la şoarecii la care în celulele stem sanghine s-a introdus gena de fuziune b c r : c - a b l confirmă importanţa translocaţiei cromozomiale în patogenia acestei boli.

Deşi oncogenele celulare promovează creşterea celulară, celulele normale posedă de asemenea gene recesive de supresie tumorală care limitează creşterea celulară. Genele de supresie tumorală au fost prima dată descrise pentru retinoblastom, o tumoră rară a copilului. Această tumoră se asociază cu inactivarea ambelor copii funcţionale ale genei RB de pe cromozomul 13. Alt sindrom asociat cu pierderea genelor supresor este polipoza familială - o tulburare care predispune la cancer colonic. Gena adenomatous polyposis coli (gena APC) este localizată pe braţul lung al cromozomului 5.

Localizările proto-oncogenelor şi a genelor de supresie tumorală constituie ţintele principale ale variaţilor cancerigeni. Este improbabil că oricare din cancerigene

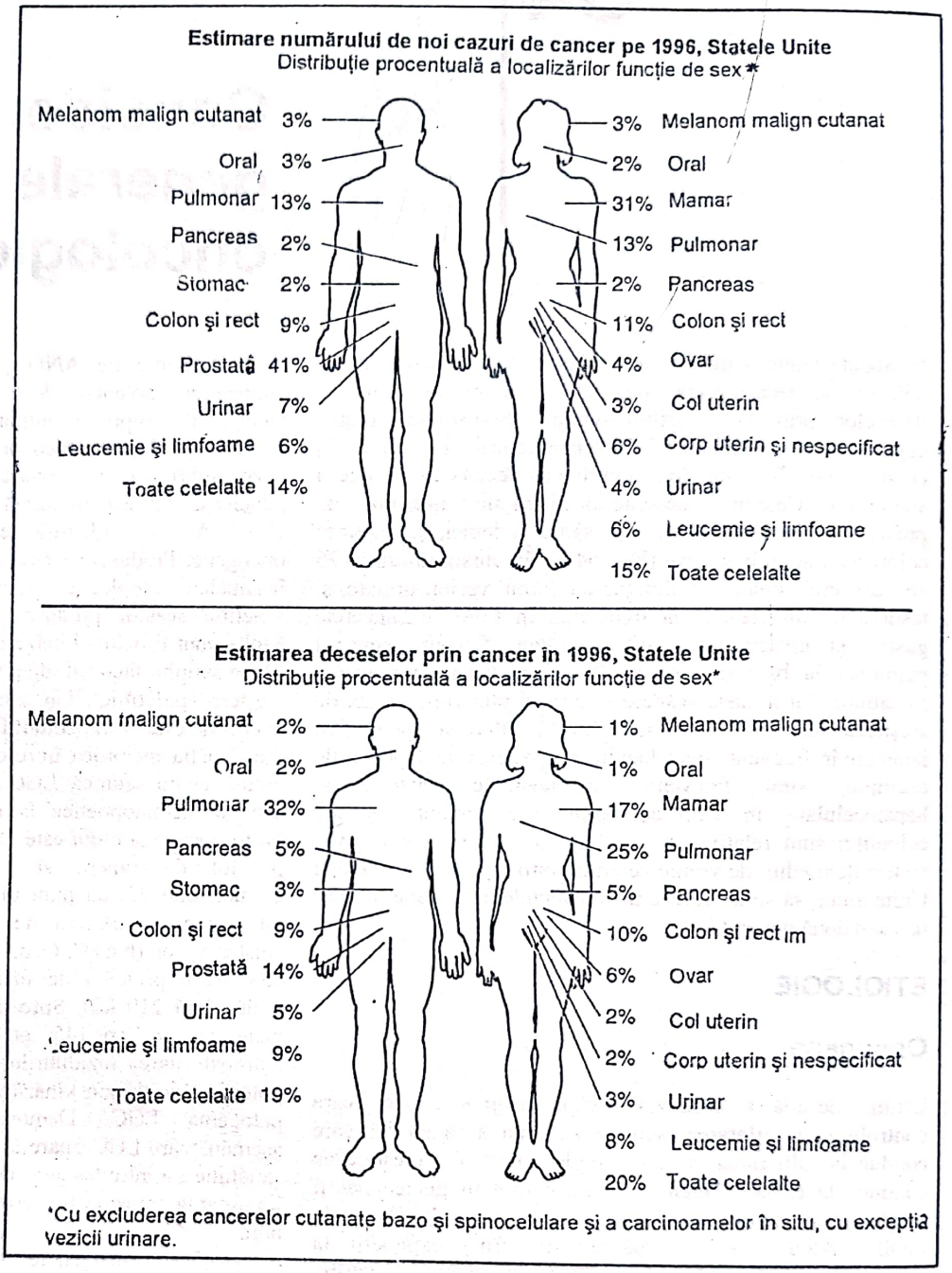


Figura 54-1

Estimările de cazuri noi de cancer şi de decese prin cancer în Statele Unite în 1996 (Din Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996, CA can J Clin 1996; 46 : 5 - 27)

acționează într-un singur loc pentru a produce cancer; majoritatea cancerelor rezultă în urma unei suite de evenimente care tulbură echilibrul celular între promovarea şi inhibarea creşterii.

Celulele mai multor neoplazii umane, inclusiv cancerul vezical şi leucemia mieloidă acută, conțin oncogenele *ras* care rezultă din mutații punctiforme ale genelor *ras*. Genele *ras* codifică în mod normal proteinele de legare ale guanozin trifosfatului (GTP) (vezi Tabelul 54-1); proteinele mutante *ras* conțin substituții unice de amino-acid şi sunt capabile de transformare neoplazică.

Amplificarea secvențelor de proto-oncogene a fost identificată în unele tumori, aşa cum este N-*myc* în neuroblastom şi *neu* în cancerul mamar. În aceste cancere, amplificarea proto-oncogenelor se asociază cu un prognostic, sugerând faptul că exprimarea mărită poate fi critică legată de progresia bolii.

Carcinogenii ambientali

Tutunul este principalul cancerigen ambiental, contribuind la 25% din toate morțile prin cancer. Expunerea la tutun potențează intens efectul cancerigen al altor agenți, mai ales azbest şi alcool; conduce nu numai la cancer pulmonar dar şi la cap, gât, esofag şi vezică urinară printre altele. Acest efect sinergistic exemplifică modul în care agenții cancerigeni ambientali produc cancer. Cancerul pulmonar,

TABELUL 54-1 Familiile de oncogene

Familia	Proprietăți cardinale	Exemple
Proteinkinaze cu specificitate pentru tirozină	Fosforilarea proteinelor cu specificitate pentru tirozină Majoritatea kinazelor se localizează pe suprafață celulară și unii membrii sunt receptori	c - *erb* B (receptor EGF eritroleucemie c - *fms* (receptor CSF-1; sarcom) c - *abl* (LMC)
Serin - treonine	Fosforilarea proteinelor cu specificitate pentru serină sau treonină. Proteinele sunt omoloage cu tirozinkinaza. Proteine localizate în citosol	c - *src* (sarcom) c - *mos* (sarcom) c - *raf*
Receptor pentru hormonii tiroidieni	Omologi receptorilor pentru steroizi	c - *erb* A
Proteine de legare GTP	Leagă nucleotidele de guanină și hidrolizează GTP Sunt analoge proteinelor G care modulează semnalele receptorilor, inclusiv transducină, Gi, GD și Go	c - Ha - *ras* (sarcom) ci - ki - *ras*
Factor de creștere	Lanț beta al factorului plachetar de creștere	ci - *sis* (sarcom)
Proteine nucleare	In general timp de înjumătățire scurt și inductibilitare rapidă, factori de legare sau transcriere ai AND	c - *myc* (carcinom, leucemie sarcom) c - *fos* (osteosarcom) p 53 (cancer colonic)
Altele	Blochează apoptoza proteinelor G	b c l - 2 (limfom cu celule B folicular)

LGC = leucemie granulocitară cronică; CSF = factor de stimulare al coloniilor; EGF = factorul epidermic de creștere; GTP = guanozină trifosfat
Adaptat din Nienhuis AW, Sherr CJ : Oncogenes în hematopoetic neoplasms. În Hematology 1987 The Educational Program of American Society of Hematology.

de exemplu, se crede că rezultă dintr-un proces multistadial caracterizat de multiple expuneri, unele acționând ca inițiatori (cancerigeni adevărați) și alții ca promotori (cocancerigeni). Inducerea efectivă a carcinogenezei de către un cancerigen chimic poate implica modificarea covalentă a ADN-ului gazdei, dependentă de doză, și existența unei perioade de latență între expunere și transformarea malignă.

Expunerea ocupațională la cancerigeni chimici (de exemplu azbest, clorură de vinil) este răspunzătoare de aproximativ 5% din totalul cancerelor. La anumite ocupații, ca fabricarea mobilei, unde există o expunere mare la praf de lemn, cancerul de sinusuri nazale este un risc ocupațional. Alți factori cancerigeni includ tutunul fără fum care este din ce în ce mai popular în rândul tinerilor adulți din sud-vestul Statelor Unite și este asociat cancerului orofaringian.

Medicamentele constituie o altă categorie de cancerigeni chimici. De exemplu, agenții alchilanți folosiți în tratamentul limfomului, mielomului multiplu și cancerului de ovar pot induce leucemie mieloidă acută. Ingestia maternă prenatală de dietilstilbestrol conduce la dezvoltarea mai târziu de adenocarcinoame ale vaginei și colului uterin la unele fețe expuse intra-uterin.

Imunosupresia fie prin medicație, ca la pacienții cu transplant renal, fie datorită SIDA, împreună cu infecția cu virusul HTLV III (virusul limfotropic pentru celulele T human III) predispune la anumite cancere, în special limfoame de grad înalt. Retro virusul HTLV I apare frecvent la pacienții cu leucemie / limfom cu celule T adulte. De asemenea este bine stabilită asocierea dintre virusul papiloma tip 16 cu cancerul cervical și virusul hepatic B cu hepatomul.

Dovezi care vin din studii epidemiologice și de pe animale, ca și din studii clinice limitate, sugerează că dieta joacă un rol important cauzant sau protectiv în carcinogeneză. Totuși, datele privind cancerigenitatea anumitor factori din dietă sunt în mare măsură neconcludente. Posibilele asocieri cuprind aportul dietar înalt de grăsimi cu cancerul de colon și mamar și aflatoxina cu cancerul hepatic. Roluri protective se consideră că au microelementele și metale cum sunt seleniu, caroten, vitaminele E și C și. calciu, deși studiile controlate nu au reușit să demonstreze efectul protectiv al β carotenului.

Hormonii sunt importanți în dezvoltarea anumitor cancere. Cancerele de sân și uterine se asociază cu nivele crescute de estrogen, de origine atât endogenă cât și exogenă. Cancerul de prostată este sensibil la hormonii masculini. Ablația androgenică, fie prin orhiectomie sau prin medicație, este tratamentul de elecție.

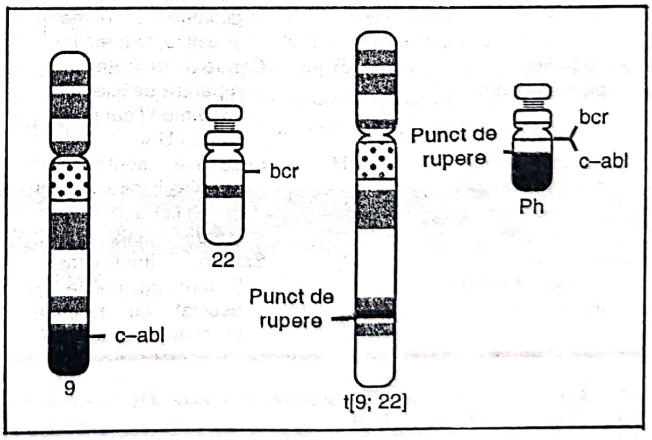


Figura 54 - 2

Translocația reciprocă care conduce la formarea cromozomului Philadelphia (Ph1) patognomonic pentru leucemia granulocitară cronică LGC. Protooncogena c - *abl* de pe cromozomul 9 se translocă în regiunea secvenței punctului de rupere (break -point cluster region b c r) de pe cromozomul 22. Apare pe cromozomul Ph1 o nouă genă de fuziune bcr : *abc*, care codifică o proteină de fuziune, p 210, care probabil că este importantă în patogenia LGC (adaptat din Champlin RE, Golde DW: Chronic myelogenous leukemia: Recent advances, bload 1985; 65 : 1039; cu permisiunea autorilor).

TABELUL 54-2 Câteva neoplasme ereditare şi sindroame preneoplazice

	Mod de transmitere	Caractere clinice
Neoplasme ereditare		
Retinoblastom	AD	Susceptibilitate la alte cancere, mai ales osteosarcom deleția brațului lung al cromozomului 13 în unele cazuri
Neoplazie endocrină multiplă I	AD	Tumori adrenale pancreatice pituitare, paratiroidiene; tumori carcinoide
Neoplazie endocrină multiplă II	AD	Carcinom tiroidian medular feocromocitom, tumori paratiroidiene şi neurofibroame la unii
Polipoză colonică	AD	Polipi multipli adenomatoşi; adenocarcinom colonic
Sindromul nevilor displazici	AD	Melanoame ereditare derivate din nevi
Sindromul Li-Fraumeni	AD	Susceptibilitate la cancer în copilărie, mai ales osteosarcom, sarcom, tumori cerebrale, leucemie şi cancer mamar mai târziu
Sindroame preneoplazice ereditare		
Neurofibromatoză	AD	Neurofibroame multiple; pete café au lait; unii dezvoltă neurosarcoame, glioame, neuroame acustice, leucemii
Xeroderma pigmentosum	AR	Cancere cutanate; reparare deficientă a AND modificat de radiații U.V.
Sindromul Bloom; anemia Fanconi	AR	Leucemie acută; alte neoplazii; asociate cu instabilitate cromozomială
Sindromul limfoproliferativ x - linkat	XR	Sarcom imunoblastic; limfom cu celule B; asociat cu răspuns imun anormal la EBV

AD = Autosomal dominant; AR = autosomal recesiv; XR = recesiv x - linkat; EBV = virus Epstein - Barr
Adaptat din Fraumeni JF Jr: Epidemiology al Cancer. În Wyngaarden JB Smith LHJr (eds): Cecil Textbook of Medicine 18th ed Philadelphia WB Screeningul pentru depistarea precoce a cancerului.

Cancerigeneza indusă de radiație a fost descrisă la supraviețuitorii bombelor atomice, la pacienții care primesc iradiere terapeutică pentru boala Hodgkin şi fosfor 32 pentru policetemia vera, copii expuşi la raze x prenatal şi pacienți iradiați în trecut pentru stări nemaligne precum mărirea timusului. Radiația îşi exercită efectele cacerigene într-un mod dependent de doză şi nu cruță nici un organ, deşi măduva osoasă, sânul şi tiroida sunt cele mai radiosensibile. Timpul de latență variază: leucemia radio indusă apare pentru prima dată la 2- 5 ani de la expunere şi are frecvența maximă la 6 - 8 ani, în timp ce tumorile solide se dezvoltă după o perioadă de latență de cel puțin 5 - 10 ani. Experții estimează că radiația naturală ambientală (adică radiația cosmică, radiu, si alți radionuclizi din crusta terestră) produc mai puțin de 2% din toate cancerele. Expunerea la radiația ultravioletă, totuşi, este un risc major de dezvoltare a melanomului şi altor cancere cutanate.

Susceptibilitatea genetică

Mai mult de 200 modificări genetice unice au fost corelate cu dezvoltarea neoplasmelor. Anumite gene creează un risc > 90% de dezvoltare a cancerului (retinoblastom ereditar, polipoza colonică familială, sindromul Li - Fraumeni). În Tabelul 54 - 2 sunt cuprinse câteva din neoplasmele ereditare şi sindroamele preneoplazice. Multe cancere prezintă o componență familială minoră (risc crescut de 2- 3 ori). Excepțiile sunt cancerele precoce şi multifocale ale sânului şi colonului la care, la ambele, riscul familial este de 20 - 30 ori mai mare decât în populația generală. Managementul adecvat al cancerelor ereditare include evitarea cancerigenilor ambientali (de exemplu radiațiile ultraviolete în sindromul nevilor displazici), descoperire precoce (determinarea tireocalcitoniei în neoplazia endocrină multiplă) şi sfaturi genetice (retinoblostom)

SCREENINGUL PENTRU DETECTAREA PRECOCE A CANCERULUI

Examenele complete fizice periodice, ca şi analizele ca testele hematologice simple (adică hemoleucogramă şi testele chimice de rutină) şi urină sunt critice pentru depistarea precoce a neoplaziilor. Examenele rectale, mamare şi testiculare sunt cele mai eficiente căi de diagnostic precoce al cancerelor de rect, prostată, sân şi testicul. O anemie microcitară la o pacientă care nu are menstruație ar trebui să atragă atenția asupra unui eventual neoplasm gastrointestinal ocult. La fel, o hematurie microscopică la un pacient asimptomatic ar trebui să orienteze către căutarea unui cancer vezical sau renal.

Procedurile de screening mai complexe trebuie să ia în calcul raportul cost - beneficiu. Costurile nu includ numai aspectul financiar, dar şi riscul procedurii pentru individ. Se pot reduce costurile prin utilizarea datelor epidemiologice pentru restrângerea screeningului la (1) indivizi cu riscul cel mai mare de a dezvolta cancer şi (2) cancere a căror depistare precoce şi tratament conduc la o creştere semnificativă a supraviețuirii.

Societatea americană pentru cancer recomandă screeningul aşa cum este detaliat în tabelul 54 - 3. Numai una din recomandări provine din studii clinice statistice prospective: mamografia la femei peste 40 ani. Bazele pentru restul recomandărilor sunt mai puțin ferme. Recomandările nu includ radiografii toracice şi citologia sputei chiar la populația cu risc crescut de a dezvolta cancer

TABELUL 54-3 **Recomandările Societății Americane pentru Cancer pentru screening la indivizii asimptomatici**

Test	Sex	Vârstă	Frecvență
Sigmoidoscopie	M&F	> 50 ani	La fiecare 3 - 5 ani după 2 examene negative făcute la 1 an interval
Testul cu guaiac al scaunului	M&F	> 50 ani	Anual
Examenul digital al rectului	M&F	> 40 ani	Anual
Testul Papanicolau	F	Toate femeile care au > 18 ani sunt sexual active	Anual*
Examen pelvic			
Biopsia endometrului	F	Risc crescut + sau premenopauza cu terapie estrogenică	Anual
Autoexaminare mamară	F	> 20 ani	Lunar
Examenul medical al sânului	F	20 - 40 ani	La fiecare 3 ani
Mamografie	F	35 - 39 ani	In studiu
Sfaturi de sănătate	M&F	> 20 ani	La fiecare 3 ani
Control pentru cancer ≠	M&F	> 40 ani	Anual

* După 3 sau mai multe examene anuale satisfăcătoare consecutive, testul PAP poate fi făcut mai puțin frecvent, după hotărârea medicului
\+ Istoric de infertilitate, obezitate, insuficiență ovulatorie, sângerare uterină anormală sau terapie estrogenică.
≠ Include examene pentru cancere de tiroidă, testicule, prostată, ovare, noduli limfatici, regiune orală și piele.

pulmonar, pentru că așa cum arată o serie de studii, acest mod de abordare nu reușește să depisteze cancerele pulmonare într-un stadiu în care să se poată face un tratament eficient.

Markerii tumorali

Radiografiile de rutină rareori detectează mase tumorale < 1 cm^3, o dimensiune care reflectă aproximativ un miliard de celule.

Aceasta a impus o căutare a unor produse specific tumorale - markeri tumorali - în fluidele organismului. Un număr de markeri tumorali disponibili sunt utili ca indici de răspuns la tratament și ai recurenței precoce. Totuși, lipsa sensibilității și a specificității nu indică utilizarea lor ca teste de screening la populația asimptomatică.

EFECTELE SISTEMICE ALE CANCERULUI

Majoritatea simptomelor produse de cancer sunt datorate prezenței fizice a acestuia. Exemple frecvente sunt cefaleea datorată metastazelor cerebrale ale cancerului pulmonar, dureri de spate datorate metastazelor pe coloană de la un cancer prostatic și icterul produs de obstrucția biliară printr-un cancer pancreatic. Cancerul poate produce și efecte indirecte asupra gazdei. Unele din aceste efecte sunt frecvente, sunt generalizate și sunt prost înțelese (de exemplu anorexia). Unele, mai puțin frecvente, așa cum este degenerescenta cerebrală, sunt cunoscute sub numele de sindroame paraneoplazice și se datorează unor mediatori tumorali, dintre care câțiva sunt la ora actuală bine definiți.

Anorexia și caşexia

Factori complecși acționează pentru a produce caşexia tumorală. Includ anorexia datorată aberațiilor de gust și miros, depresie și stări de rău; disfuncția gastrointestinală datorată obstrucției și efectelor adverse ale chimioterapiei, radioterapiei și chirurgiei și creșterii catabolismului datorată febrei, modificărilor induse de tumoră în metabolismul

TABELUL 54-4 **Markeri tumorali utili în urmărirea neoplaziilor cunoscute**

Marker tumoral*	Pozitiv în unele	Fals pozitiv în
Antigenul carcinoembrionar (ACE)	Cancere gastrointestinale, plămân, sân	Fumători, ciroză; boli intestinale inflamatorii; polipoză rectală; pancreatită
Alfa fetoproteina (α FP)	Cancer hepatocelular, gastric, pancreatic, colon și pulmonare. Cancere ale celulelor germinative neseminomatoase	Sarcină; hepatită virală și alcoolică Ciroză
Gonadotropină corionică umană (subunitatea beta)	Tumori trofoblastice Neoplasmele celulelor germinative Adenocarcinoame de ovar Cancere pancreatice, gastrice și hepatocelulare	Sarcină (subunitatea alfa reacționează încrucișat cu hormonul luteinizant)
Antigenul specific prostatic	Cancerul prostatic (în special dacă sunt prezente metastaze osoase) mielom, metastaze osoase de la cancere neprostatice	Hipertrofie prostatică benignă, osteoporoză, hipertiroidism, hiperparatiroidism
CA 125 (marker tumoral ovarian)	80% din cancerele de ovar 20% cancere neginecologice	1% sănătoși; 5% boli benigne
Beta 2 microglobulina	Mielom multiplu	

* De notat că nici unul din acești markeri tumorali nu este suficient de specific pentru a fi utilizat în programe de screening, poate cu excepția antigenului specific prostatic.

TABELUL 54-5 Manifestări hematologice ale neoplaziilor

Manifestare	Tumori asociate	Factori care contribuie
Anemie	Aproximativ 50% din toate neoplaziile avansate	Boli cronice; pierderi extrinseci de sânge, invazie a măduvei osoase de către tumoră sau supresie prin terapie; anemie hemolitică autoimună; coagulare intravasculară diseminată (CID); anemie hemolitică microangiopatică; erodarea unui vas sanghin de către tumoră; sechestrare splenică
Trombocitopenie	Limfom, leucemie limfatică cronică LLC, carcinom	Trombocitopenie imună
Eritrocitoză	Hepatom, hipernefrom, hemangioblastom cerebral	Producție inadecvată de eritropoetină
Reacție leucemoidă	Carcinoame pulmonare, de pancreas, stomac hepatom, limfoame	Necroză tumorală; sinteza tumorală de factori de stimulare a coloniilor; invazie medulară prin metastaze.
Eozinofilie	Limfoame, în special Hodgkiniene; melanom, tumori cerebrale	Sinteza tumorală de eosinofilopoetină
Trombocitoză	Carcinom, limfom	
Diateze hemoragice	Mielom; macroglobulinemia Waldenström Boli mieloproliferative	Disfuncție plachetară; polimerizarea anormală a fibrinei
Hipercoagulabilitate ' Tromboflebita migratorie (sindrom Trousseau) Coagulare intravasculară diseminată Endocardită trombotică nebacteriană	Adenocarcinom secretant de mucină al tractului digestiv; carcinoame pulmonare, mamare, de ovar şi prostată	Exprimarea pe celulele tumorale a factorilor E tisulari; factorul x activator al mucinei activitate a celulelor tumorale de promovare a protrombinei.

TABELUL 54-6 Hormoni ectopici produşi de neoplasme

Hormonul	Manifestări	Tumori asociate
ACTH	Sindrom Cushing (psihoză, hiperglicemie, astenie generalizată)	Plămân (în special cu celule de ovăz); timus; pancreas, tiroidă medulară feocromocitom
Factorul HHM	Hipercalcemie	Carcinoame pulmonare (mai ales epidermoid şi cu celule mari) rinichi, cap şi gât şi ovar
Somatostatine (numite şi NSILA)	Hipoglicemie	Tumori mezenchimale (mai ales mezoteliom) hepatom, carcinoame ale corticosuprarenalei, tumori digestive
ADH	Hiponatremie, urini hiperosmolare, creşterea concentraţiei sodiului urinar	Cancerul pulmonar cu celule mici.
hCG	Ginecomastie la bărbaţi, oligomenoree la femei premenopauzice	Tumori ale celulelor germinative, cancer pulmonar

ACTH = corticotropină; ADH = hormon antidiuretic hCG = gonadotropină corionică umană; HHM = humoral hypercalcemia of malignancy (un polipetid parathormon - like); NSILA = nonsuppressible insulin - like activity- activitate insulin - like nesupresibilă.

proteic şi energetic şi pierderi de proteine în terţe spaţii (de exemplu ascita).

Manifestări hematologice

Neoplazia poate induce anomalii mari în coagulare şi în toate liniile celulare hematopoetice (Tabelul 54 - 5). Majoritatea pot fi normalizate numai prin tratarea cu succes a neoplaziei.

Manifestări endocrine

Unele tumori dezvoltă o capacitate deosebită de a exprima unul sau altul din hormonii naturali ai organismului (Tabelul 54 - 6). Această producţie de hormoni este de obicei independentă de mecanismele normale de reglare.

Manifestări neurologice

Metastazele cerebrale, ale spaţiului epidural şi meningiene constituie cauza majoră de tulburări neurologice la pacienţii cu cancer. Simptomele neurologice pot apare din anomalii metabolice, infecţii oportunistice ale SNC şi suferinţei vasculare datorată hemoragiilor (intraparenchimatoase, subdurale, şi subarahnoidiene) şi infarctelor (trombotice şi embolice).

Tabelele 119 - 2 şi 119 - 3 cuprind unele din efectele îndepărtate ale cancerului pe SNC; acestea pot fi considerate ca semne ale neoplaziei oculte.

Manifestări cutanate

Pielea este frecvent metastazată în cancer. În plus, leziunile cutanate paraneoplazice cuprind o serie de eriteme (de exemplu eritemul necrotic migrator), leziuni pigmentare (acanthosis nigricans) şi leziuni variate (dermatomiozită). Pot apare înainte, odată cu, sau după diagnosticarea neoplaziei. Asocierea lor cu neoplaziile poate fi specifică (eritemul necrotic migrator şi glucagonomul) sau generalizate (dermatomiozită).

Manifestări renale

Etiologia disfuncției renale în neoplazii include infiltrare directă tumorală sau amiloidă, obstrucția tractului urinar, tulburări electrolitice (hipercalcemie, hiperuricemie) şi toxicitatea chimioterapiei. Leziunile glomerulare asociate cu sindrom nefrotic constituie principala manifestare paraneoplazică. În boala Hodgkin, boala cel mai frecvent asociată cu sindromul nefrotic, leziunea renală principală este nefroza lipoidică . În contrast, la pacienții cu carcinom, cea mai frecventă leziune glomerulară este glomerulonefrita membranoasă.

BIBLIOGRAFIE

Blot WJ: The epidemiology of cancer. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1013-1017.

Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.): Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.

Ponder BAJ (ed.): Genetics of malignant disease. Brit Med Bull 1994; 50:517-745.

55

Principiile terapiei oncologice

Progresele în domeniul chirurgiei, radioterapiei şi oncologiei medicale au făcut multe cancere curabile sau sensibile la paliaţie. Acest capitol descrie bazele principiilor care guvernează utilizarea acestor moduri de tratament. Terapia tumorilor specifice se discută în capitolul legat de bolile organului afectat.

STABILIREA UNUI PLAN TERAPEUTIC

Primul pas în evaluarea unui pacient diagnosticat cu cancer este reexaminarea atentă a materialului bioptic pe baza căruia s-a pus diagnosticul cu un anatomopatolog experimentat. Clasificarea sigură a tumorilor şi informaţiile de prognostic valoroase se pot obţine printr-o analiză atentă a morfologiei, coloraţiilor histochimice, markeri imuni de pe suprafaţa celulei, receptori hormonali, kariotip, expresia oncogenelor şi aspectul la microscopul electronic. Anumite neoplazii, cum sunt limfoamele, leucemiile şi cancerele pulmonare, necesită subclasificarea atentă datorită prognosticului şi tratamentului diferit şi distinct al variatelor subtipuri.

Determinarea stadiului cancerului în momentul diagnosticului este esenţială. Majoritatea cancerelor sunt stadializate conform sistemului TNM, care include informaţii privind dimensiunea tumorii primitive (T), afectarea ganglionilor limfatici regionali (N) şi prezenţa sau absenţa metastazelor (M). Stadializarea limfoamelor şi a neoplaziilor hematologice se discută în Capitolul 50. Stadializarea necesită cunoaşterea modului de metastazare curent al neoplasmului în chestiune. Procedurile de stadializare, în special dacă sunt invazive şi costisitoare, ar trebui făcute numai dacă informaţia adusă poate modifica abordul terapeutic sau să modifice semnificativ prognosticul. Procedeul cu spectru îngust ca scintografia osoasă la pacienţi asimptomatici cu cancer mamar localizat, ar trebui evitate.

Trebuie determinată agresivitatea biologică şi curabilitatea tumorii. Pacienţii cu neoplasme indolente, aşa cum este leucemia limfoidă cronică şi limfoame sistemice de grad scăzut nu sunt vindecabile cu chimioterapia disponibilă şi pot fi frecvent urmărite fără tratament pe mai mulţi ani. În contrast, cei cu limfoame de grad înalt, agresive biologic, sunt clar curabile prin chimioterapie combinată şi trebuie trataţi chiar şi în absenţa simptomatologiei.

Pacienţii cu neoplazii vindecabile (de exemplu boală Hodgkin) trebuie să primească un regim terapeutic optim care nu e compromis în nici un mod, de vreme ce toxicitatea potenţială a tratamentului este justificabilă în general. Chiar când terapia curativă este disponibilă, totuşi, pacienţii cu probleme medicale serioase subiacente pot să nu constituie candidaţi convenabili.

La pacienţii cu cancere incurabile, se poate obţine o creştere semnificativă a supravieţuirii. În aceste cazuri, medicul trebuie să ia în considerare probabilitatea de creştere semnificativă a duratei de supravieţuire ca şi impactul programului terapeutic asupra calităţii perioadei de viaţă ce a mai rămas pacientului. În ultima instanţă, paliatia eficientă a simptomelor şi îmbunătăţirea statusului funcţional şi a calităţii vieţii pacientului cu cancer incurabil reprezintă obiectivele îngemănate ale medicului. Paliaţia eficientă necesită observarea îndeaproape a dezvoltării şi tratamentul complicaţiilor neoplaziilor, aşa cum sunt metastazele osoase, tulburările metabolice, obstrucţie viscerală, durere persistentă şi tulburări emoţionale.

PRINCIPIILE CHIRURGIEI ONCOLOGICE

Rezecţia chirurgicală definitivă a tumorii în ţesut sănătos este tratamentul de elecţie pentru majoritatea tumorilor solide localizate. Totuşi, datorită faptului că multe tumori maligne au micrometastazat deja în momentul diagnosticului, chirurgia este din ce în ce mai mult integrată cu alte metode pentru a se realiza controlul bolii atât local cât şi la distanţă şi pentru a minimaliza mărimea şi morbiditatea procedurilor operatorii. De exemplu, chirurgia conservatorie, radioterapie locală şi chimioterapie adjuvantă sunt aplicate pe scară largă în tratamentul cancerului mamar localizat cât şi al rabdomiosarcomului juvenil. În rare situaţii, aşa cum sunt metastazele pulmonare solitare la pacienţii cu sarcom şi metastazele hepatice solitare la pacienţii cu cancer colorectal, rezecţia metastazelor izolate poate fi curativă. Deşi nu este curativă prin ea însăşi, chirurgia citoreductivă şi de micşorare a masei tumorale joacă un rol în tratamentul unor cancere (de exemplu ovarian), probabil prin creşterea proporţiei de celule în creştere din celulele rămase, prin aceasta făcându-le mai susceptibile la efectele chimioterapiei.

Rezecţia ganglionilor regionali, cum este evacuarea ganglionilor axilari în cancerul mamar, asigură informaţie prognostică asupra probabilităţii existenţei recurenţelor tumorale la distanţă şi foloseşte drept ghid în administrarea terapiei adjuvante.

Intervenţia chirurgicală poate de asemenea oferi paliaţia simptomelor ce rezultă prin complicarea cancerului

aşa cum sunt obstrucţia intestinală sau biliară, hemoragie (carcinom gastric), perforaţie (de exemplu la începutul tratamentului citostatic pentru limfom gastrointestinal) şi compresia structurilor vitale (compresia măduvei spinării). Chirurgia plastică şi reparatorie este importantă în reabilitarea pacienţilor cu cancer tratat. Exemplele includ reconstrucţia mamară după mastectomie şi desfacerea fibrozărilor post iradiere.

PRINCIPIILE RADIOTERAPIEI

Radiaţia îşi exercită efectul benefic prin smulgerea electronilor din celulele ţintă, proces denumit ionizare. Radiaţia ionizantă poate interacţiona cu ADN-ul direct sau indirect, prin generarea de radicali liberi. Scopul final din punct de vedere biologic este pierderea capacităţii de reproducere celulară.

Radioterapia se face cu unde electromagnetice aşa cum sunt razele x sau razele γ sau cu fascicule de particule cum sunt electronii. Fasciculele de mare energie (megavoltaj) sub formă de raze gama generate de izotopi radioactivi (cobalt - 60) sau raze x generate de acceleratoare liniare sunt ideale pentru tratamentul tumorilor viscerale, deoarece pătrund în mare profunzime înainte de a atinge intensitatea maximă şi prin aceasta evitând efectul toxic asupra pielii. Iradierea cu fascicule de electroni este cel mai utilă în tratamentul tumorilor superficiale, deoarece energia se eliberează la nivelul pielii şi disipă rapid, evitând toxicitatea asupra ţesuturilor profunde.

Fracţionarea

Radioterapia este administrată în general în fracţiuni de 1,8 până la 2,5 Gy/(180 - 250 razi)/zi, 5 zile pe săptămână. Fracţionarea îmbunătăţeşte indexul terapeutic (intervalul de siguranţă între dozele terapeutice şi cele toxice), probabil deoarece leziunea de iradiere subletală este reparată mai eficient în ţesutul normal decât în tumoră. Pauzele de tratament de week-end permit pacientului să recupereze după toxicitatea acută iar tumorii să regreseze şi să se reoxigeneze. O astfel de oxigenare îmbunătăţită face tumora mai susceptibilă la radioterapia ulterioară, deoarece celulele hipoxice din centrul unui neoplasm slab vascularizat sunt de 2 până la 3 ori mai rezistente la radiaţii decât celulele tumorale bine oxigenate.

Consideraţii clinice

Scopul radioterapiei este de a furniza o doză tumoricidă, cruţând în acelaşi timp ţesuturile normale. Probabilitatea de a obţine controlul tumorii în acelaşi timp producând toxicitate în ţesuturile normale creste funcţie de doză conform unei curbe sigmoide (Fig. 55 - 1). O mai mare distanţare între cele 2 curbe duce la îmbunătăţirea indexului terapeutic. Doza tumoricidă depinde de sensibilitatea inerentă

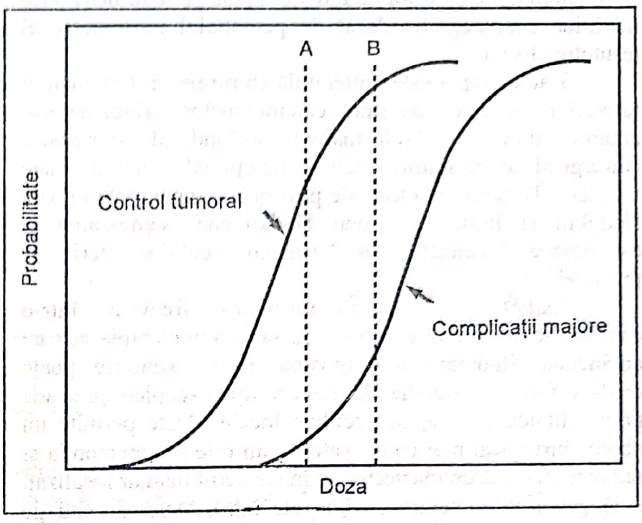


Figura 55-1

Curbele sigmoide ale controlului tumoral şi complicaţiilor. A.Doza pentru control tumoral cu complicaţii minime. B.Doza tumorală maximală cu complicaţii semnificative (Din Hellman S: Principles of radiation therapy. În Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology. 3rd ed Philadelphia JB Lippincot 1989, p 1021; cu permisiunea autorilor).

la radiaţii a neoplasmului, ca şi de volumul acestuia. Doza tumoricidă pentru limfoame, de exemplu, este 40 - 50 Gy (4000 - 5000 razi), în timp ce pentru majoritatea tumorilor solide doza variază de la 50 Gy pentru boală microscopică la 70 Gy pentru tumorile de 4 cm . Toleranţa ţesutului normal la iradiere variază de asemenea considerabil (tabelul 55 - 1). Ţesuturile care necesită înlocuire celulară rapidă, continuă pentru a-şi îndeplini funcţia - tegument, măduva osoasă, mucoasa gastrointestinală - sunt cele mai vulnerabile la toxicitatea acută (de exemplu stomatite , diaree, citopenii).

TABELUL 55-1 Toleranţa ţesuturilor normale la radioterapie*

Organ	Toxicitate	Doza limită (Gy)†
Măduva osoasă	Aplazie, pancitopenie	2,5
Ficat	Hepatită acută şi cronică	25,0
Stomac, intestin	Ulceraţii, diaree, hemoragii	45,0
Creier	Infarct, necroză	60,0
Măduva spinării	Infarct, necroză	45,0
Inimă	Pericardită, pancardită, suferinţă coronariană	45,0
Plămân	Pneumonită, fibroză	15,0
Rinichi	Nefroscleroză	20,0
Piele	Dermatită, scleroză	55,0

* Se presupune 2 Gy/fracţie, 5 fracţii/săpt.
† Doza pentru 5% leziuni în 5 ani; 1 Gy = 100 razi

Toxicități tardive ca fibroză, necroză, ulcerații nevindecabile sunt determinate de doza de radiație totală și de dimensiunea fracțiilor, mai degrabă decât de potențialul proliferativ al țesutului afectat.

Radioterapia este preferabilă chirurgiei în tratamentul tumorilor localizate de tipul carcinoamelor laringiene sau anumitor tumori cerebrale maligne profunde al căror abord chirurgical ar semnifica deficit funcțional important sau mutilare. Tumorile vindecabile prin radioterapie includ boala Hodgkin și limfoamele non Hodkiniene, seminoame și carcinoame localizate ale laringelui, colului uterin și prostatei.

Radioterapia se administrează frecvent într-o combinație adjuvantă cu chirurgia sau chimioterapia sau cu amândouă. Radioterapia adjuvantă post operatorie poate eradica focare reziduale de tumori microscopice și scade probabilitatea de a apare recidive locale. Poate permite un abord chirurgical mai conservator, cum este sectorectomia și radioterapia față de mastectomie în cancerul mamar localizat. Adăugarea chimioterapiei adjuvante într-o astfel de situație poate crește suplimentar probabilitatea de vindecare prin eradicarea micrometastazelor oculte la distanță. Un alt exemplu al acestui principiu este radioterapia și chimioterapia adjuvantă după rezecarea carcinoamelor rectale. Radioterapia adjuvantă aplicată organelor sanctuar, ca SNC și testiculele, care nu sunt accesibile chimioterapiei sistemice, crește probabilitatea de vindecare în neoplazii ca leucemia acută limfoblastică și cancerul cu celule mici.

Chimioterapia și radioterapia se combină în tratamentul primar al unei serii de neoplazii, cum sunt limfoamele Hodgkin masive, cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat, și carcinomul anal. La un alt nivel, chimio-radioterapia se administrează în doze supraletale ca regim de pregătire pentru transplantul de măduvă osoasă (discutat mai târziu).

Radioterapia poate fi o măsură paleativă puternică, cum se întâmplă în tratamentul metastazelor osoase dureroase. Este folosită ca terapie primară în multe urgențe oncologice, incluzând sindromul venei cave superioare, compresia medulară si metastazele cerebrale.

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI

Multe cancere au realizat diseminări metastatice înainte de a deveni detectabile clinic. Chimioterapia sistemică și hormono terapia joacă un rol major în tratamentul a 60% dintre pacienții cu cancer care nu sunt curabili prin metode cu aplicare zonală. Utilizarea chimioterapiei eficace a dus la vindecare într-o serie de neoplazii avansate (Tabelul 55-2) și la remisiuni semnificative în multe altele (Tabelul 55-3).

Cinetica tumorală

Tumorile cu creștere exponențială se dublează de aproximativ 30 de ori până să devină detectabilă clinic (10^9 celule formează o masă de 1 cm diametru. Fiecare tumoră are un timp de dublare caracteristic variind de la 2-5 zile pentru limfomul Burkitt la peste 100 de zile pentru adenocarcinoamele plămânului și sânului. Cinetica tumorală este cel mai bine descrisă de curba de creștere a lui Gompertz (Fig 55-2)- pe o perioadă scurtă de timp, creșterea tumorală pare exponențială; cu timpul, un procent din ce în ce mai mare de celule intră în populația neproliferativă datorită morții celulare, diferențierii și a intrării în faza Go sau de repaus a ciclului celular. Se atinge eventual un platou, unde ritmul de producție de celule noi este egal cu cel de moarte celulară. Creșterea exponențială a proporției de celule neproliferante scade susceptibilitatea tumorilor mari la agenții citostatici, care sunt cel mai activi pe celulele cu ritm rapid de diviziune. Acest principiu constituie baza teoretică pentru micșorarea prealabilă chirurgicală sau prin radioterapie a tumorilor, pentru a recruta celulele reziduale în faza Go într-o stare proliferativă cu creșterea susceptibilității la chimioterapie.

Majoritatea citostaticelor folosesc diferența de cinetică dintre celulele normale și cele maligne acționând de preferință asupra celulelor în diviziune. Astfel de agenți cu specificitate de ciclu celular (ciclofosfamidă, metotrexat, citozin - arabinozină) ating o rată de distrugere a anumitor celule tumorale limfoproliferative care este de câteva mii de ori mai mare decât cea a celulelor stem din măduva osoasă care sunt parțial în faza de repaus.

TABELUL 55-2 Tumori ale adultului vindecabile prin chimioterapie

Tumora	Supraviețuire pe termen lung fără boală (%)
Coriocarcinom	90
Limfom Burkitt (stadiul I)	90
Carcinom testicular	90
Limfom neHodgkinian difuz cu celule mari	50-60
Boală Hodgkin	60
Leucemie limfoblastică acută	35-45
Leucemie acută mieloblastică	20
Carcinom ovarian	10-20
Carcinom pulmonar cu celule mici	10

TABELUL 55-3 Tumori ale adultului care răspund la chimioterapie

Tumora	Răspuns complet sau parțial (%)
Leucemie limfatică cronică	75
Boli mieloproliferative cronice	80
Leucemie cu celule păroase	75
Mielom multiplu	75
Limfom neHodgkinian de grad intermediar sau scăzut	80
Micosis fungoides	75
Carcinom mamar	65
Carcinom vezical	40-50
Carcinom gastric	35
Carcinoame ale capului și gâtului	65
Carcinom de ovar	75
Carcinom prostatic	75
Tumori ale celulelor insulare	50

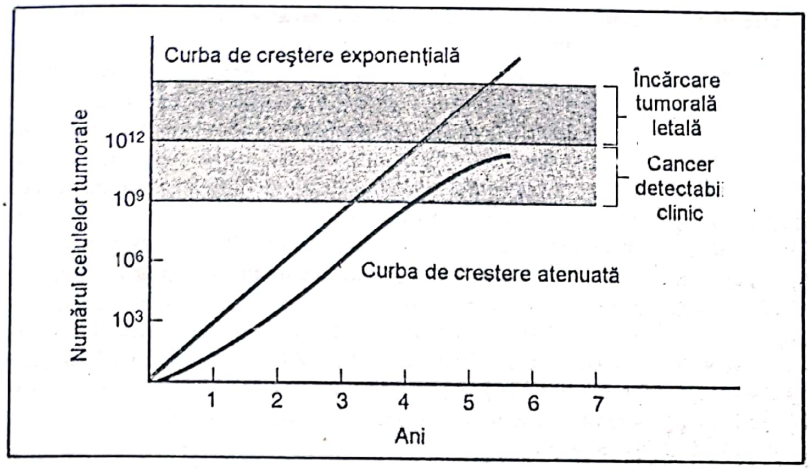


Figura 55 - 2

Schemă de descriere a modurilor de creştere exponenţială şi creştere gompertziană. (Din Chabner BA: Introduction to oncology. În Wyngoorden JB, Smith LHJr, Bennelt JC (eds): Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia, WB Saunders 1992, p 1021).

Acest fapt duce la citopenii rapid reversibile dar şi la eradicare tumorală permanentă.

Mecanismul de acţiune al medicamentelor citostatice

Toate medicamentele citostatice acţionează prin interferarea diviziunii celulare. Antimetaboliţii, acţionând ca falşi analogi ai substraturilor fiziologice vitale, inhibă sinteza AND sau a blocurilor nucleotidice componente. Printre exemple se numără metotrexatul, analog al acidului folic; citozin - arabinozida, analog al pirimidinei, şi 6 mercaptopurina - un analog purinic. Agenţii alchilanţi ca ciclofosfamidă interacţionează chimic cu ADN-ul. Acestea conţin grupări alchil foarte reactive care produc ruperi ale ADN şi secvenţe AND complementare cu legare încrucişată care împiedică replicarea. Cisplatina, compus metalic greu, îşi exercită citotoxicitatea printr-un mecanism asemănător.

TABELUL 55-4 **Toxicităţile majore ale citostaticelor cel mai frecvent utilizate în terapia anticanceroasă**

Efect	Exemple
Pe termen scurt	
Greaţă, vărsături	Cisplatină, doxorubicină
Alopecie	Doxorubicină
Mielosupresie	Agenţi alchilanţi, ciclofosfamidă, metotrexat, etopozidă
Hipersensibilitate	Bleomicină, L-asparaginază
Necroză tisulară	Doxorubicină, vincristină
Stomatită	Metotrexat
Insuficienţă renală	Cisplatină
Cistită hemoragică	Ciclofosfamidă
Ileus	Vincristină
Pe termen lung	
Leucemie	Agenţi alchilanţi
Cardiomiopatie	Doxorubicină
Fibroza pulmonară	Bleomicină
Sindrom uremic hemolitic	Mitomicină
Neuropatie periferică	Vincristină, cisplatină, paclitaxel
Menopauză prematură, sterilitate	Agenţi alchilanţi

Multe antibiotice cu acţiune antitumorală, cum sunt antracicline, daunomicina şi doxorubicina, se intercalează între benzile dublei elici a ADN-ului prin aceasta inhibând sinteza AND, ARN şi în ultima instanţă a proteinelor. Vinca alcaloizii, vincristina şi vinblastina, sunt produşi vegetali care opresc celulele în metafaza mitozei prin legarea de tubulină, inhibând funcţia microtubulară. Enzima L - asparaginază privează celulele de aminoacidul neesenţial asparagină. Majoritatea ţesuturilor umane au capacitatea de sinteză a asparaginei sub acţiunea L asparagin-sintetazei. Unele celule tumorale, mai ales cele derivate din linia limfocitelor T, sunt lipsite de această enzimă. În consecinţă, scăderea nivelului circulant de asparagină sub acţiunea L asparaginazei duce la inhibarea sintezei proteice şi în ultima instanţă la citotoxicitate.

Toxicitate

Administrarea sigură a medicamentelor citostatice, în limitele înguste ale indicilor lor terapeutici, necesită cunoaşterea modurilor lor de metabolizare şi de eliminare. Modificarea dozelor în condiţii de insuficienţă renală sau hepatică minimalizează toxicitatea. Modificările majore ale dozelor de antracicline şi vinca alcaloizi devine necesară când există insuficienţă hepatică, iar când există azotemie, a cisplatinei, metotrexatului, streptozotocinei, bleomicinei şi a hidroxiureei. Manifestările toxice ale chimioterapiei sunt de neevitat şi nu ocolesc nici un organ. Modurile de exercitare ale toxicităţii ale unora din cele mai folosite citostatice sunt cuprinse în Tabelul 55 - 4.

Mărimea dozelor

Cei mai mulţi agenţi citostatici au o curbă doză-răspuns abruptă. Mărimea dozelor şi ritmul de administrare (medicament administrat pe unitate de timp) sunt determinanţi puternici ai răspunsului la terapie şi ai supravieţuirii totale. Corelaţia puternică între doză şi procentul de vindecare a neoplaziilor chimiosensibile, aşa

cum este boala Hodgkin, justifică toxicitatea crescută a tratamentului agresiv, în aceste condiții.

Rezistența la chimioterapie

Cauza majoră de eşec terapeutic este rezistența la medicament. Deşi majoritatea neoplasmelor provin dintr-o clonă unică, mutațiile întâmplătoare conduc la heterogenicitate celulară marcată cu privire la radiosensibilitate şi susceptibilitatea la medicamente citostatice. Probabilitatea de rezistență medicamentoasă în cazul unei tumori este proporțională cu mărimea neoplasmului şi a ritmului în care suferă mutații gena rezistenței medicamentoase (ipoteza Goldie - Goldman). Acest principiu explică gradul mai mare de vindecare al cancerelor mici cu o probabilitate mică de rezistență medicamentoasă şi refractaritatea relativă a cancerelor metastazate multiplu care e probabil să conțină celule rezistente la multiple medicamente. Multe tumori solide au timp de dublare lung datorită ritmului rapid de moarte celulară; până în momentul când devin diagnosticabile clinic (aproximativ 30 de dublări), au parcurs numeroase diviziuni şi evenimente mutagene. Aceste caracteristici biologice pot determina rezistența lor relativă la chimioterapie comparativ cu neoplasmele limfoproliferative cu diviziune rapidă aşa cum sunt limfoamele de grad înalt. Administrarea chimioterapiei adjuvante la scurt timp după rezecția tumorală, când povara sistemică a tumorii este scăzută, derivă din acest principiu. Această manieră de abordare poate duce la vindecarea unor pacienți cu tumori cu probabilitate înaltă de recurență, cum sunt carcinoamele mamare şi rectale sau sarcoamele osteogenice sau de țesuturi noi.

Chimioterapia eradichează selectiv clonele tumorale sensibile şi permite creşterea excesivă a populațiilor celulare rezistente. Mecanismele rezistenței medicamentoase cuprind asimilare sau activare incompletă, inactivare crescută, exprimarea crescută a enzimei țintă prin amplificare genică, şi proteine țintă alterate. Unele celule tumorale dezvoltă rezistență pleiotropică (multiplă) la mai multe clase de medicamente care sunt structural şi funcțional deosebite (vinca alcaloizii; antracicline, dacarbazină). Astfel de celule multirezistente conțin secvențe genetice amplificate care codifică o proteină de 170 kd, glicoproteina P, implicată în eliminarea din celulă a medicamentului. Supraexprimarea acestei proteine duce la acumulare scăzută a medicamentului în celulă şi rezistență clinică.

Chimioterapia în combinație

Vindecarea neoplaziilor avansate, când e posibilă, s-a obținut în primul rând prin chimioterapie combinată. Motivul rațional pentru chimioterapia combinată este acela că diferite medicamente au diferite moduri de acțiune. În plus, o tumoră rezistentă la un medicament poate să fie sensibilă la altul. Cele mai eficiente regimuri constau în medicamente care sunt în mod individual eficiente împotriva neoplasmului şi nu au toxicități superpozabile, prin aceasta permițând administrarea dozei întregi tuturor medicamentelor (de exemplu mustar, Oncovin (vincristină), procarbazină, prednison (MOPP) în boala Hodgkin). Este importantă planificarea adecvată a regimurilor combinate în eficacitatea lor. Administrarea de medicamente nemielosupresive, ca bleomicina sau metotrexatul, cu tratament cu leucovorin între ciclurile de medicamente mielotoxice (agenți alchilanți sau antracicline) permite măduvei osoase să recupereze în ciuda continuării tratamentului. Întreruperile tratamentului timp de 2-3 săptămâni între cicluri permit recuperarea țesuturilor normale sensibile, aşa cum sunt mucoasa gastrointestinală şi măduva osoasă. Metode noi de abord cum sunt instituirea de cicluri alternative de medicamente la fel de eficiente care nu dau rezistență încrucişată şi introducerea precoce a tuturor medicamentelor eficace încearcă prevenirea apariției rezistenței.

După cum s-a menționat anterior, chimioterapia combinată s-a integrat împreună cu radioterapia în tratamentul anumitor cancere precum boala Hodgkin masivă. Un regim cu chimioterapie cu doze mari şi iradiere corporală totală, urmată de reconstrucție cu măduvă osoasă allogenă sau autoloagă, sau cu celule stem periferice sanghine, a fost aplicat cu grade variate de succes la pacienți cu leucemie acută sau cronică, limfoame refractare şi cu un număr de tumori solide chimio şi radio sensibile, inclusiv cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul mamar, ovarian şi testicular. Transplantul de măduvă osoasă allogenă cu compatibilitate de antigen leucocitar human (HLA) a devenit tratamentul de electie pentru pacienții tineri cu leucemie granulocitară cronică în fază cronică, leucemie acută limfoblastică în remisiune secundară si leucemie acută mieloblastică în scădere. Transplantul de măduvă osoasă ca tratament al limfoamelor refractare şi al tumorilor solide este promițător dar rămâne experimental din cauza toxicității extreme, care include pneumonită interstițială, boala rejetului de grefă, infecții oportunistice şi boli venoocluzive hepatice.

HORMONOTERAPIA

O serie de cancere, mai ales mamare şi prostatice, răspund la manipularea hormonală. Manipularea implică alterarea nivelelor hormonilor steroizi sau a activității acestora. Hormonii steroidieni pătrund în celulă şi se leagă de receptori citoplasmatici. Complexul hormon - receptor este translocat către nucleu, unde influențează transcripția ARN-ului mesager pentru proteinele de stimulare sau inhibare a creşterii.

Antagoniştii steroidieni, aşa cum este antiestrogenicul tamoxifen folosit în tratamentul cancerului mamar, intră în competiție cu hormonii endogeni pentru legarea de receptori. Complexele antogonist-receptor nu vor iniția modificările de transcripție care au fost induse de hormonul nativ. Nivelele de receptori pentru estrogeni şi progesteron în țesutul canceros mamar se corelează bine cu dependența hormonală şi prezic responsivitatea la terapia hormonală.

Aminoglutetimida inhibă steroidogeneza cortico-suprarenaliană prin blocarea conversiei enzimatice a colesterolului în pregnenolon ca şi aromatizarea în țesuturile periferice a androgenilor în estrogeni, care constituie o sursă

majoră de estogeni la femeile postmenopauzice. Acest agent a dus la renunțarea aproape completă la ablația chirurgicală a corticosuprarenalelor în tratamentul cancerului mamar.

Estrogenii ca dietilstilbestrolul și analogii de hormon eliberator al hormonului luteinizant, care sunt inhibitori potenți ai sintezei de testosteron, ajută în tratamentul paleativ al cancerului prostatic.

Glucocorticoizii sunt utilizați în mod extensiv în tratamentul limfoamelor, leucemiilor limfocitare, mielomului multiplu și cancerului mamar.

SUBSTANȚELE IMUNOMODULATOARE

Ființele umane posedă capacitate antitumorală celulară și umorală. Există 3 clase de limfocite citotoxice - celulele killer activate de limfokine (LAK), celulele natural killer și celulele natural citotoxice. Substanțe biologice ca interferonii și interleukinele potențează efectele antitumorale ale limfocitelor. Reinjectarea de celule LAK provenite de la pacienți cu cancer renal sau melanom malign și apoi multiplicate în vitro cu interleukină - 2 (IL - 2) exogenă a dus la regresii semnificative ale acestor tumori chimiorezistente. Aplicarea pe scară largă a acestei tehnici este limitată de marea ei toxicitate, care include un sindrom de efracție capilară, hipotensiune și retenție mare de lichide.

Produșii naturali ai limfocitelor (limfokine), de exemplu interferoni, sunt antiproliferative și imunomodulatoare și sunt creditate cu activitate antitumorală directă. Interferonul alfa a fost utilizat cu succes în tratamentul leucemiei cu celule păroase, leucemiei granulocitare cronice, și a limfoamelor nonHodgkiniene cu grad scăzut. Răspunsuri mai modeste au apărut la tumorile solide cum ar fi carcinomul renal și sarcomul Kaposi.

Anticorpii monoclonali antiantigene specifice tumorale au fost utilizați în curățirea măduvei osoase autoloage la pacienții cu limfoame cu celule B și leucemie acută limfoblastică. În mod similar, s-au utilizat anticorpi anti celule T în curățarea măduvei allogene de limfocitele T în scopul prevenirii bolii grefă - contra gazdă. Utilizarea anticorpilor monoclonali anti idiotip de imunoglobuline de pe suprafața celulelor B din limfoame și leucemii a fost încercată cu un succes limitat datorită apariției de mutații de idiotip.

BIBLIOGRAFIE

Chabner BA, Longo DL (eds.): Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1996.

Drugs of choice for cancer chemoterapy. Med Lett 1995; 37:25-32.

Salmon SE, Bertino JR: Principles of cancer therapy. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1036-1049.

56

Urgențele oncologice

Evoluția naturală a neoplaziilor conduce la mai multe tipuri de urgențe medicale. Multe tumori gastrointestinale și genitourinare duc la obstrucție acută sau hemoragii. Infiltrarea măduvei osoase de către tumoră sau supresia acesteia prin chimioterapie poate duce la infecții grave amenințătoare de viață. Eroziunea unui vas de sânge de către tumoră sau trombocitopenia indusă de tumoră sau de tratament pot precipita hemoragii cataclismice. Alte tipuri de urgențe oncologice sunt cuprinse în Tabelul 56 - 1, dintre care câteva sunt discutate aici în detaliu.

HIPERCALCEMIA

Hipercalcemia apare la 10 - 20% din pacienții cu cancer. Se întâlnește în asociere cu tumori solide în prezenta (de exemplu cancer de sân) sau în absența (de exemplu cancer renal sau pulmonar cu celule scuamoase) metastazelor osoase, ca și în neoplaziile hematologice (mielom și limfomul cu limfocite T adulte). În os, celulele tumorale pot stimula resorbția osoasă sau o pot induce prin secreția de citokine (interleukina - 1, factori de necroză tumorală) sau de prostaglandină E_2. Peptidele parathormon - like produse de tumoră și factorii de creștere par a fi mediatori umorali importanți ai hipercalcemiei asociate cancerului.

Simptomele frecvente cu care se prezintă pacientul la medic cuprind status mental alterat (mergând de la apatie la comă), slăbiciune musculară generalizată, greață și vărsături, dureri abdominale, poliurie (se datorează unui deficit tubular reversibil de concentrație) și polidipsie. Manifestările clinice asociate hipercalcemiei includ status mintal alterat, deshidratare, insuficiență renală, hiporeflexie, pancreatită, ulcer peptic, hipertensiune, aritmii cardiace, interval PR crescut, QT scurtat și lărgirea undei T pe electrocardiogramă (ECG).

Deși tratamentul definitiv al hipercalcemiei necesită controlul tumorii, terapia temporară trebuie țintită spre creșterea eliminării calciului și scăderea rezorbției calciului din oase.

Refacerea volumului circulant este de primă importanță în managementul hipercalcemiei. Acest lucru crește filtrarea glomerulară și crește clearence-ul pentru sodiu și calciu. Odată ce pacientul este normovolemic, poate fi administrat un diuretic de tipul furosemidului, care scade reabsorbția tubulară de sodiu și calciu și promovează calciuria. În acest timp, trebuie monitorizat cu atenție echilibrul hidro - electrolitic și în caz de insuficiență cardiacă congestivă, tratată viguros. Această terapie scade de obicei calciul seric cu 2 până la 4 mg/dl în primele 24 ore.

Glucocorticoizii sunt extrem de utili în tratamentul hipercalcemiei asociată unor neoplazii hematologice sau cancerului mamar, deoarece constituie terapie antineoplazică eficientă în aceste cazuri. Steroizii pot acționa de asemenea prin scăderea absorbției intestinale și creșterea excreției renale a calciului, ca și prin blocarea activării osteoclastelor de către factorii de activare ai osteoclastelor și prin scăderea sintezei de prostaglandine. Nivelul de calciu scade numai după mai multe zile de tratament cortizonic.

Hipercalcemia refractară poate fi tratată cu antibioticul cu activitate citostatică mitramicină, care inhibă direct reabsorbția osoasă. Efectele tratamentului cu mitramicină sunt aparente de obicei în primele 24 - 48 ore și pot dura cel puțin o săptămână. Efectele adverse ale mitramicinei (inclusiv supresie medulară, hipotensiune posturală, afectare hepatocelulară și renală) îi limitează utilitatea ca agent de primă linie.

Calcitonina, un hormon polipeptidic secret de celulele parafoliculare tiroidiene este eficientă în mod moderat în tratamentul hipercalcemiei asociate neoplaziilor. Efectul său hipocalcemiant se datorează resorbției osoase și se manifestă în câteva ore de la administrare. Administrarea concomitentă de glucocorticozi poate să-i prelungească efectul hipocalcemiant.

Difosfonații, analogi sintetici ai pirofosfatului, inhibă resorbția osteoclastică osoasă și sunt eficienți în tratamentul hipercalcemiei asociate .

Fosfații pe cale orală pot fi folosiți pentru întreținerea cronică a normocalcemiei, dar utilizarea lor ar trebui limitată la pacienții cu funcție renală normală care nu sunt hiperfosfatemici.

COMPRESIA DE MĂDUVĂ A SPINĂRII

Compresia extradurală a măduvei spinării este identificată necroptic la până la 5% din pacienții cu cancer. Metastazele vertebrale sau ocazional paravertebrale, provenind din carcinoame pulmonare, mamare și prostatice, ca și limfom sau mielom, sunt responsabile de majoritatea cazurilor.

Durerile de spate, cu sau fără componența radiculară, constituie simptomul dominant la prezentare la aproape toți pacienții cu compresie medulară; fiind frecvent agravată când pacientul este culcat. Simptomele tardive includ slăbiciune, pierdere senzorială, disfuncția sistemului nervos

TABELUL 56-1 Unele urgențe oncologice

Tip de urgență	Manifestările cele mai frecvente	Etiologiile cele mai frecvente
Hemodinamice		
Sindromul de venă cavă superioară	Colaterale venoase toracice superficiale Turgescentă jugulară Edem facial Tahipnee	Carcinom bronhogenic Limfom
Tamponadă cardiacă	Insuficiență cardiacă congestivă Semnul Kussmaul Puls paradoxal Zgomote cardiace asurzite	Neoplasm pulmonar Neoplasm mamar Limfom
Sindromul de hipervâscozitate	Confuzie, comă AVC Hipervolemie Retinopatie	Macroglobulinemia Waldenström Mielom
Tromboze	Tromboflebită migratorie (sd. Trousseau) Endocardită trombotică nebacteriană Coagulare intravasculară diseminată	Adenocarcinoame mucipare Boli mieloproliferative Carcinom prostatic Leucemie acută promielocitară
Neurologice		
Creşterea presiunii intracraniene	Modificări de stare mentală Convulsii Semne de angajare	Metastaze cerebrale Tumori cerebrale primitive Meningită carcinomotoasă sau limfomatoasă
Compresia măduvei spinării	Durere Slăbiciune Disfuncție autonomă Anomalii senzoriale	Carcinom pulmonar, mamar, prostatic Limfom Mielom
Metabolice		
Hipercalcemie	Anorexie, greață, vărsături Dureri abdominale Apatie, comă Slăbiciune musculară Poliurie, azotemie Anomalii de conducere cardiacă.	Carcinoame ale sânului, plămânului, rinichiului, capului şi gâtului Mielom
Sindromul de liză tumorală	Insuficiență renală acută	Limfoame nediferențiate (mai ales Burkitt şi limfoblastice) Leucemie acută limfoblastică Carcinom cu celule mici
Hipoglicemie	Confuzie, pierderea conştiinței	Insulinom Tumori mezenchimale Hepatom
Hiponatremie	Confuzie, comă Convulsie Anorexie	Sindrom secreții inadecvate de ADH (de obicei carcinom cu celulele mici)

autonom şi ataxie.

Dacă nu este diagnosticată şi tratată precoce, compresia medulară duce la deficite neurologice ireversibile, ceea ce face diagnosticul prompt şi inițierea tratamentului adecvat de o importanță crucială. Un grad mare de suspiciune apare la orice pacient în vârstă care descrie dureri de spate cu debutul recent, în special dacă există istoric de neoplazie. Odată ce compresia medulară intră în diagnosticul diferențial al simptomelor neurologice, trebuie luate imediat măsurile diagnostice şi de tratament. Abordul medical de temporizare cuprinde utilizarea tratamentului cu doze mari de corticosteroizi în încercarea de a scădea presiunea pe măduvă.

Deşi radiografiile simple pot demonstra afectarea sau distrugerea extensivă vertebrală de către tumoră, examenul RMN sau mielografia sunt necesare în diagnosticul compresiei medulare, pentru evidențierea numărului leziunilor şi pentru a defini limitele superioară şi inferioară ale blocajului în calea scurgerii libere a LCR. Dacă se efectuează mielografia, se poate obține LCR pentru numărarea elementelor celulare, chimism şi analiză citologică. În rarele cazuri când mielografia este contraindicată şi examenul RMN nu este posibil, examenul CT cu substanță de contrast se poate dovedi util.

Metodele de abord disponibile se găsesc în Tabelul 115 - 10. Ele includ radioterapie şi decompresia chirurgicală cu sau fără iradiere post chirurgicală. Chirurgia are o morbiditate şi mortalitate crescute şi este în general rezervată pentru : (1) cazurile în care nu există un diagnostic anterior de neoplazie şi la care nu există un loc accesibil pentru biopsie, (2) leziuni cunoscute a fi radiorezistente şi (3) tumori care afectează zone deja tratate prin iradiere. În anumite situații, se poate folosi chimioterapia ca tratament adjuvant, dar nu este recomandată ca tratament primar .

TABELUL 56-2 Managementul presiunii intracraniene crescute prin tumori cerebrale

Pacientul stabil

1. Dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent), 4 mg p.o., dublare în 48 h dacă este necesar

Pacient instabil (angajare tronculară)

1. Dexametazonă, 100 mg IV; continuat 24 mg/zi
2. Manetol, 0,5 - 1 g/kg corp IV; se poate repeta
3. Intubare; ventilație controlată pentru a păstra $PaCO_2$ la 25 - 30 mm Hg

IV - intravenos

În general, prognosticul neurologic (controlul sfincterian și independența deplasării) depinde de gradul de afectare din momentul în care se inițiază tratamentul și de radiosensibilitatea tumorii primitive.

CREȘTEREA PRESIUNII INTRACRANIENE

Pacienții cu mase lezionale sau procese infiltrative difuze (meningită limfomatoasă sau carcinomatoasă) se pot prezenta cu semne și simptome de presiune intracraniană crescută.

Semnele precoce de presiune intracraniană crescută includ cefalee, convulsii, letargie, stare confuzională și edem papilar. Semne și simptome suplimentare de suferință neurologică reflectă localizarea anatomică a metastazei. Un examen RMN cu amplificare de contrast este examenul cel mai sigur și exact și ar trebui făcut la toți pacienții cu suspiciune de leziuni ocupatoare de spațiu intracraniene. Identificarea promptă a cauzei de presiune intracraniană crescută și instituirea rapidă a tratamentului medicamentos (înaintea diagnosticului definitiv și a tratamentului cancerului cauzal) sunt esențiale pentru păstrarea funcției cerebrale.

În timp ce se planifică și se execută diagnosticul definitiv și măsurile terapeutice adecvate, terapia medicamentoasă cu doze farmacologice de corticosteroizi pe cale sistemică (I.V.), diuretice, restricția de fluide, pot scădea temporar presiunea intracraniană (Tabelul 56 - 2). Nu se administrează terapie anticonvulsivantă, cu excepția pacienților care prezintă convulsii. Pacienții cu presiune intracraniană crescută, cu meningită carcinomatoasă și melanom au mai frecvent convulsii și ar necesita tratament anticonvulsivant profilatic.

Trebuie acordată atenție excluderii formațiunilor intracraniene nemaligne mai ales la pacienții cu diagnostic anterior de neoplasm sau cancer diseminat. De exemplu, există o incidență crescută a meningiomului benign la femeile cu cancer mamar. La fel, abcesele cerebrale apar mai ușor la pacienții cu cancer imunocompromiși. Necroza cerebrală indusă de radioterapie poate fi greu deosebită de recurențe tumorale. Se indică intervenția chirurgicală în aceste cazuri cu diagnostic incert.

Odată stabilit diagnosticul de metastază cerebrală, trebuie instituită prompt radioterapia. Cincizeci până la 75% din pacienții tratați astfel prezintă ameliorare neurologică, deși la mulți tumorile pot recidiva.

SINDROMUL DE VENĂ CAVĂ SUPERIOARĂ

Apariția unui sindrom de venă cavă superioară reprezintă o urgență medicală acută sau subacută, al cărui diagnostic și tratament necesită de obicei eforturi multidisciplinare ale oncologului, chirurgului și radioterapeutului. Vena cavă superioară este principalul canal venos pentru întoarcerea venoasă de la cap, gât, membrele superioare și torace. Fiind un vas cu pereți subțiri, într-un compartiment relativ puțin distensibil, presiunea sa endoluminală scăzută o face deosebit de vulnerabilă la compresie extrinsecă de către mase adiacente.

Cele mai frecvente simptome la prezentare sunt distensia venelor toracice și ale gâtului, edem facial, tahipnee, cianoză, edem al extremității superioare (edem în pelerină), sindromul Claude - Bernard - Horner și paralizia de corzi vocale. Radiografia toracică prezintă invariabil o opacitate tumorală - de obicei în mediastinul superior pe partea dreaptă. Carcinomul pulmonar și limfoamele produc cel mai frecvent sindromul de venă cavă superioară; mai puțin de 5% sunt determinate de cauze benigne, ca gușă tiroidiană, pericardită constrictivă, mediastinită sclerozantă idiopatică și tromboza venei cave superioare.

Examenul citologic al sputei, bronhoscopia, mediastinoscopia sau biopsia ganglionilor limfatici furnizează de obicei un diagnostic histopatologic, deși poate să fie necesară o toracotomie diagnostică.

Radioterapia este în general terapia de elecție, deși chimioterapia poate fi la fel de eficientă la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici. Marea majoritate a pacienților prezintă ameliorarea promptă a simptomatologiei. Lipsa de ameliorare semnifică obstrucția trombotică a venei cave superioare. Terapia medicală suportivă cu glucocorticosteroizi, diuretice, anticoagulare și, în caz de tromboză a venei cave superioare, fibrinoliză, poate duce la ameliorarea simptomatologiei.

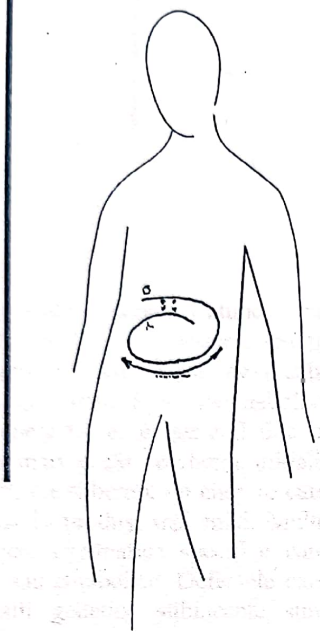
BIBLIOGRAFIE

Morris JC, Holland JF: Oncologic emergencies. *In* Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (eds.): Cancer Medicine. 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1996.

Posner JB: Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia, FA Davis, 1995.

Bolile metabolice

Secțiunea IX



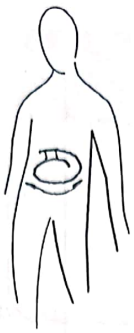
57

Introducere în bolile metabolice

O tulburare este clasificată ca boală metabolică atunci când mecanismul patogenic include una din numeroasele reacţii chimice care au loc la organismele vii. Astfel de reacţii chimice sunt împărţite în 2 categorii mari. Reacţiile anabolice necesită în general consum energetic şi în general duc la obţinerea unor molecule mai mari decât reactanţii iniţiali. Reacţiile catabolice sunt reacţii cu eliberare de energie care degradează molecule mai mari în produşi mai mici. Multe boli metabolice implică defecte enzimatice specifice care afectează procesele anabolice sau catabolice. Defectele care pot fi atribuite unei anomalii genetice subiacente sunt denumite erori congenitale de metabolism. Alte boli metabolice sunt dobândite altfel decât ereditar.

Bolile discutate în acest capitol sunt în primul rând cele ale căror manifestări sunt multisistemice sau cele la care factorii genetici sau biochimici domină starea clinică. O discutare completă a tuturor erorilor congenitale de metabolism depăşeşte scopul acestui capitol. Multe erori congenitale limitează durata de viaţă, ducând la deces în primii ani de viaţă. Acest capitol se concentrează asupra celor mai frecvente boli metabolice ereditare sau dobândite care apar la adulţi.

58



Tulburări de alimentare

OBEZITATEA

Grupurile de lucru guvernamentale din Statele Unite au definit ca fiind supraponderali 85% din populaţia cu vârsta cuprinsă între 20 şi 29 ani. Utilizarea criteriilor de sex arată că până la 50 milioane de americani sunt supraponderali iar 12 milioane sunt sever supraponderali.

Clinicienii utilizează frecvent greutatea corporală sau mai bine indexul de greutate corporală (body mass index BMI) (greutatea în kilograme raportată la înălţime în metri pătraţi) pentru a judeca starea de obezitate a unui pacient. Indivizii foarte musculoşi pot apare moderat supraponderali dar nu obezi. Alţii cu structură mai fină şi masă musculară redusă pot fi obezi, fără a îndeplini criteriile de supraponderalitate. Cu toate acestea, pacienţii foarte supraponderali sunt de asemenea şi obezi. O schemă de clasificare a obezităţii bazată pe BMI se găseşte în Tabelul 58-1.

Obezitatea şi supraponderalitatea sunt în mare măsură determinate genetic şi sunt puternic condiţionate de disponibilitatea de mâncăruri gustoase şi de sedentarism. Copilul unui cuplu obez are aproximativ 80% şanse să devină obez, în timp ce riscul este de doar 15% la un copil care provine din doi părinţi normoponderali. Mai mult, o corelaţie între BMI-ul copilului şi BMI-ul părinţilor apare la o serie întreagă de valori, sugerând atât o transmitere poligenică cât şi contribuţia mai multor mecanisme metabolice. Mecanismele exacte cauzative rămân necunoscute.

Patogenia

Cum apare obezitatea? Grăsimea contribuie cu 21-37% din greutatea bărbaţilor şi femeilor de vârstă mijlocie. Intr-un anumit moment din viaţă, individul obez a consumat mai multe calorii decât a pierdut şi apetitul nu s-a redus pentru compensarea creşterii energiei stocate. Reglarea exactă a dimensiunii ţesutului adipos indică că semnalele nervoase sau umorale sunt transmise de la ţesutul adipos la creier, care la rândul său reglează comportamentul şi consumul alimentar (Fig. 58 - 1). Lipsa transmiterii de semnale adecvate de la adipocite, sau lipsa răspunsului cerebral la semnalele corespunzătoare conduce la obezitate (Tabelul 58 - 3).

Mecanismele de control al numărului şi dimensiunilor adipocitelor sunt încă puţin cunoscute. Câteva elemente sunt clare. Enzima lipoprotein lipaza LPL produsă de adipocit şi localizată în endoteliul capilar, permite adipocitului să preia acizi graşi din chilomicronii circulanţi (grăsimi alimentare) şi din lipoproteinele de densitate foarte mică (VLDL). Adipocitele cu activitate crescută a LPL pot deţine un avantaj în competiţia de a asimila trigliceridele din lipoproteine. Adipocitele pot prelua de asemenea şi acizii graşi care circulă legaţi de proteine. Desfacerea şi apoi eliberarea trigliceridelor din adipocit sunt reglate de o altă enzimă, lipaza hormon - dependentă, care răspunde la semnale ce cresc concentraţia intracelulară de adenozin monofosfat (AMP) (de exemplu, catecolamine circulante sau eliberate de terminaţiile nervoase, glucagon, gonadotropine) şi este inhibată de insulină (Vezi Fig. 58 - 1). Adiopocitele indivizilor obezi pot rezista stimulării lipolitice nervoase sau prin catecolamine circulante. ţesutul adipos fesier, atât la bărbaţi, cât şi la femei, de exemplu, are un răspuns lipolitic la stimulare alfa - adrenergică mai scăzut decât are ţesutul adipos abdominal. ţesutul adipos abdominal la bărbaţi pare să aibă o funcţie a receptorilor alfa$_2$ - adrenergici (antilipolitică) mai mare decât grăsimea abdominală la femei, conducând la "burta băutorului de bere" mai frecvent la bărbaţi, decât la femei.

Adipocitele bine alimentate pot creşte până la maximum 1 µg. Stocarea în continuare de grăsime necesită o creştere a numărului de adipocite prin diferenţierea preadipocitelor (vezi Fig. 58 - 1). Semnalul acestei hiperplazii nu este cunoscut şi reprezintă o legătură critică dacă aportul caloric excesiv poate induce creşterea numărului adipocitelor . Relaţia inversă - aceea că numărul crescut de adipocite duce la creşterea aportului alimentar - este de asemenea posibilă.

Adipocitele bine alimentate sintetizează un hormon, leptina, care circulă spre creier, se leagă de receptori şi produce creşterea eliberării peptidei - 1 glucagon - like (GLP - 1) sau altui neurotransmiţător care supresează apetitul direct sau indirect (vezi Fig. 58 - 1). GLP - 1 este capabilă să inhibe neuropeptidul Y, cel mai puternic stimulator al alimentării. Unii şoareci genetic obezi nu produc leptină, dar oamenii obezi, poate datorită faptului că adipocitele lor sunt atât de bine alimentate, prezintă de fapt nivele mari de leptină circulantă. Rămâne de demonstrat dacă oamenii obezi au un deficit de receptori de leptină, sau sinteză deficientă de GLP-1 sau alt neurohormon ca răspuns la stimularea dată de leptină.

Oricare ar fi cauza obezităţii, condiţia în sine este dificil de inversat odată ce se instalează. Numărul crescut de adipocite se menţine, iar, când sunt lipsite de aport de calorii, adipocitele par să comunice statusul lor de subalimentare creierului, prin aceasta stimulând apetitul. Mai mult, restricţia de calorii pentru a pierde din greutate se asociază cu reduceri în consumul energetic la obezi la nivele mult inferioare celor de la indivizii slabi.

TABELUL 58-1 Clasificarea obezității funcție de indexul de greutate corporală (BMI)*

Clasificare	BMI (body mass index)
Subponderal	< 20
Normal	20 - 25
Supraponderal	25 - 30
Obez	30 - 40
Obezitate severă	> 40

* în kilograme pe metru pătrat

Anatomie

S-a observat că obezitatea este asociată ca factor de risc pentru boli vasculare, dar în studiile prospective obezitatea este slab predictivă pentru boli vasculare. Modurile de distribuție regională ar putea explica această inconsecvență. Se pare că forma de obezitate care apare în mod caracteristic la bărbați, denumită obezitate androidă sau abdominală, este strâns asociată cu complicații metabolice ca hipertensiunea, rezistența la insulină, hiperuricemia și dislipoproteinemia. Obezitatea tipică feminină sau ginecoidă, cu grăsimea dispusă pe coapse și regiunile fesiere și femurale, are o semnificație metabolică mult mai mică. Raportul circumferințelor talie-coapsă este folosit pentru a deosebi aceste forme. La bărbați, un raport mai mare de 1,0 și la femei mai mare de 0,6 sugerează o dispoziție masculină a obezității nedorită. Deci este mai bine să ai forma unei pere decât a unui măr. Intervalul BMI asociat celei mai joase mortalități este 20 - 25 kg/m^2.

CONSECINȚE CLINICE

Obezitatea clinic severă

Subiecții care cântăresc cu peste 45 kg sau 100 livre (aproximativ 60%) mai mult decât de dorit se consideră a fi obezi sever. Aceasta corespunde unei greutăți de 240 livre la o femeie înaltă de 63 inci sau 260 livre pentru un bărbat de 68 inchi (1 inch=2,54 cm, 1 livră=0,4536 kg).

TABELUL 58-2 Variația țesutului adipos și a masei corporale macră (ban body mass LBM) cu vârsta

Vârsta	Bărbați		Femei	
	LBM (% din masa corp)	Grăsime (% din masa corp)	LBM (% din masa corp)	Grăsime (% din masa corp)
25	81	19	68	32
45	74	26	58	42
65	65	35	51	49

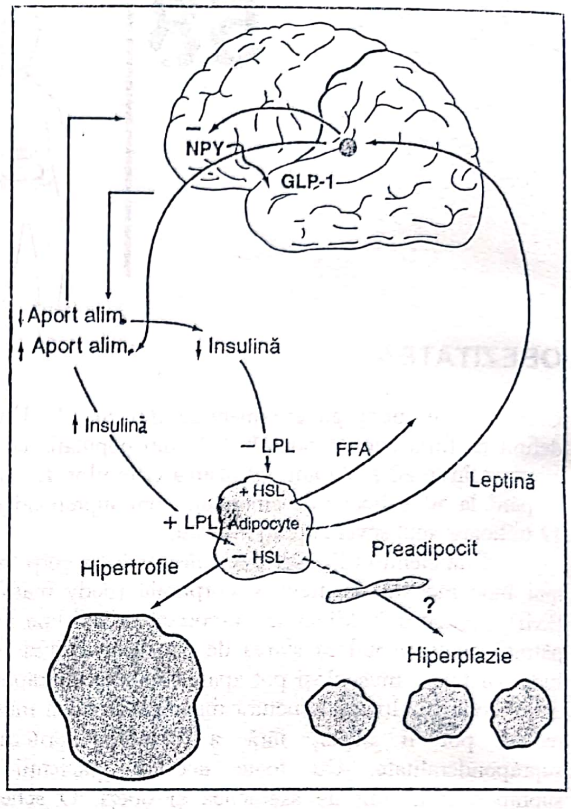


Figura 58 - 1

Patogenia obezității. Aportul alimentar crescut stimulează secreția de insulină. Insulina stimulează la rândul ei lipoprotein lipaza (+LPL), permițând preluarea trigliceridelor circulante de către adipocite; insulina inhibă în același timp lipaza hormon - dependentă (-HSL) și eliberarea de acizi grași liberi (AGL) din adipocite. Adiopocitul supraîncărcat grăsos se poate hipertrofia, sau un stimul, de obicei necunoscut, poate determina diferențierea preadipocitelor . Adipocitul bine alimentat secretă leptina, care circulă și se leagă de receptorii din hipotalamus, ducând la eliberarea peptidei - 1 glucagon - like (GLP - 1) și inhibând eliberarea neuropeptidei Y (NPY), care este un stimulator intens al apetitului și al alimentării. Aportul alimentar redus scade secreția de insulină, ducând la supresia LPL, activarea HSL și eliberarea de AGL.

TABELUL 58-3 Cauze posibile de obezitate

Neurologice	Activitate simpatică redusă Activitate parasimpatică crescută Lipsa de sensibilitate la semnalele de sațietate Creșterea neuropeptidei y Scăderea numărului de receptori pentru leptină Scăderea nivelului peptidei - 1 glucagon - like
Adipocite	Creșterea stimulării sau răspunsului la diferențierea preadipocitelor Activitate crescută a lipoprotein lipazei Scăderea nivelului lipazei hormon dependente Scăderea secreției de leptină
Altele	Rezistență la insulină sau hiperinsulinemie

TABELUL 58-4 Complicaţii clinice ale obezităţii severe

Moarte subită
Sindromul obstructiv de apnee în somn al adultului
Sindromul Pickwick: hipoventilaţie diurnă, somnolenţă, policitemie şi cord pulmonar.
Insuficienţă cardiacă congestivă
Sindromul nefrotic/tromboza venei renale
Imobilitate care afectează activităţile diurne.

Cel mai mare risc îl prezintă problemele cardiopulmonare (Tabel 58 - 4). Hipoventilaţia cronică este frecventă şi conduce la hipercapnie, hipertensiune pulmonară şi insuficienţă cardiacă dreaptă. Insuficienţa cardiacă stângă poate apare şi se poate corela atât cu hipertensiunea cât şi cu hipervolemia. Episoadele severe de hipoxie pot produce aritmii, iar la obezi severi moartea subită este de 10 ori mai frecventă. Mult mai deranjante sunt, însă, consecinţele psihosociale ale acestei tulburări. Sunt afectate respectul de sine şi imaginea corpului, imobilitatea reduce mult activităţile lucrative şi recreaţionale, iar umilirea devine o experienţă zilnică când dimensiunile corpului sunt prea mari pentru dimensiunile mobilei, vehiculelor şi hainelor convenţionale.

Obezitatea moderată

O greutate cu mai mult de 20% faţă de cea ideală indică un risc crescut de mortalitate precoce. Subiecţii mai grei cu mai mult de 30% decât normalul prezintă un risc de mortalitate cu 50% mai mare decât cei cu greutate medie. Astfel de statistici pot fi dezamăgitoare. Adulţii tineri supraponderali (< 45 ani), par a fi expuşi la risc de complicaţii ale obezităţii moderate, în timp ce obezitatea constituie mai puţin un factor de risc la persoanele mai în vârstă. Reformulat, se poate spune că obezitatea constituie un factor de risc mai puţin important la grupele de vârstă la care mortalitatea este crescută. Mai mult, există o uşoară creştere a prevalenţei obezităţii în Statele Unite în ultimele 2 decenii, în timp ce mortalitatea totală a scăzut cu 20 - 30%.

Unele boli sunt evident legate de obezitate. Hipertensiunea este mai frecventă la obezi decât la cei cu greutate normală. Acest fapt s-ar putea datora hiperactivităţii simpatice sau hiperinsulinemiei, dar nu s-a stabilit un mecanism cert. Diabetul zaharat tip II poate fi declanşat şi agravat de obezitate, acest lucru putând constitui cea mai importantă complicaţie a obezităţii moderate. Cauza pare a fi rezistenţa la insulină, dar mulţi indivizi obezi nu fac niciodată hiperglicemie. Frecvent se asociază cu concentraţii mari de trigliceride şi scăzute de lipoproteine cu densitate mare (HDL), mai ales când este prezentă o uşoară intoleranţă la glucoză. În sfârşit, obezitatea creşte în mod clar riscul de colelitiază şi de carcinom al endometrului.

TRATAMENT

Obezitatea clinic severă

Restricţia calorică severă (200 - 800 kcal/zi), cu sau fără administrarea de medicamente anorexice, trebuie încercată în primul rând. Un procent de eşec de 90% apare de regulă. Subiecţii cu un exces ponderal mai mare de 100 livre care nu au dat rezultate în urma tratamentului medicamentos, pot fi candidaţi pentru intervenţie chirurgicală (gastroplastie sau bypass gastric) pentru reducerea dimensiunii stomacului .

Pacienţii pierd în medie 40 - 50% din excesul ponderal în primul an de la intervenţie pe stomac, dar unii consumă lichide cu conţinut mare de calorii şi recâştigă în greutate. Nu sunt certe siguranţa şi eficacitatea acestui tip de intervenţie pe termen lung. Intervenţia, cândva frecventă, de bypass intestinal chirurgical a fost abandonată datorită complicaţiilor pe termen - lung (1 livră=0,453 kg.).

Obezitatea moderată

Americanii cheltuiesc anual mai mult de 30 miliarde de dolari pe programe de slăbire şi produse dietetice. Regimurile dietetice cu nivel scăzut de calorii rămân tratamentul cel mai utilizat al obezităţii. Recomandarea de numărare a caloriilor şi de a mânca mai puţin din orice este mai mult intuitivă, având succes redus. Tehnicile de modificare comportamentală care se concentrează asupra controlului stimulilor, stilului de mâncat al obezilor, sprijin individual şi în grup şi exerciţiile fizice sunt mult mai eficiente. Cu toate acestea, 95% din absolvenţii acestor programe revin la greutatea iniţială în primii cinci ani. Mai populare dar şi mai puţin eficiente sunt nenumăratele regimuri dietetice bazate de dezechilibrul de aport (de exemplu, dietă cu orez, cu îngheţată, dietă Fit - for - Life - potrivită pentru viaţă). Acestea sunt doar trecător de ajutor deoarece o dietă cu conţinut foarte scăzut fie de grăsimi fie de glucide devine rapid monotonă şi lipsită de gust. Regimurile foarte sărace în glucide sunt de asemenea cetogenice şi inhibă apetitul. Mai eficace, dar şi mai riscante, sunt regimurile dietetice foarte sărace caloric, care se apropie de un post, bazându-se pe renunţarea la aproape toate mâncărurile convenţionale şi care atrag după ele consumul de suplimente dietetice scumpe. Nu trebuie început niciodată un regim dietetic cu sub 800 calorii/zi fără supraveghere medicală. Sunt descrise mai mult de 50 de decese, câteva cu tahicardie şi fibrilaţie ventriculară documentată, apărute la începutul regimurilor cu foarte puţine calorii, de tipul "proteine - lichide".

Nici un program bazat numai pe restricţie alimentară nu a avut succes în general mai mult de 12 - 18 luni, în ciuda enormului succes comercial al cărţilor şi sistemelor de diete.

Medicamentele anorexice au potenţial de dependenţă, sunt uneori nesigure, şi doar relativ eficiente. Pacienţii cu istoric de dependenţă de orice medicament trebuie să evite amfetaminele. Aceste medicamente pot fi utile pe termen scurt, atunci când sunt incluse într-un program care cuprinde şi counseling dietetic, modificări de comportament şi supraveghere medicală strictă.

Când fiziopatologia obezităţii va fi bine cunoscută, vor apare măsuri mai specifice şi mai eficiente.

TABELUL 58-5 Criteriile de diagnostic pentru anorexia nervoasă şi bulimia nervoasă

Anorexia nervoasă

A. Refuzul de a menține greutatea corporală la sau peste o greutate minimă normală pentru vârsta şi înălțimea respectivă (adică pierdere ponderală care să conducă la menținerea unei greutăți de mai puțin de 85% din greutatea calculată, sau lipsa de creştere în greutate în cursul perioadei de creştere, conducând la o greutate corporală mai mică de 85% din cea calculată).
B. Teamă intensă de a câştiga în greutate sau de a deveni gras, chiar dacă este subponderal.
C. Tulburare a modului de percepere a propriei greutăți sau forme a corpului, influență exagerată a greutății sau formei corpului asupra autoevaluării sau negarea seriozității greutății mici.
D. La femeile postmenarhale, amenoreea, adică absența a cel puțin 3 cicluri menstruale consecutive (o femeie se consideră a avea amenoree dacă menstruația apare numai ca urmare a administrării de hormoni, de exemplu estrogeni).

Bulimia nervoasă

A. Episoade recurente de excese alimentare. Un episod de exces alimentar este caracterizat de
   1. Mâncatul, într-o perioadă scurtă de timp (de exemplu 2 ore) a unei cantități de mâncare care este evident mai mare decât ceea ce ar mânca majoritatea oamenilor într-o perioadă de timp similară şi în condiții similare .
   2. Sentimentul unei lipse de control asupra mâncatului în cursul episodului (sentimentul că nu se poate opri din mâncat sau nu poate controla ce sau cât de mult mănâncă).
B. Comportament compensator neadecvat în mod repetat în scopul de a preveni câştigurile în greutate, aşa cum este voma autoindusă; proasta utilizare de laxative, diuretice, sau a altor medicamente; postirea sau efort fizic excesiv.
C. Excesele de mâncare şi compartimentele compensatorii neadecvate apar împreună, în medie, cel puțin de 2 ori pe săptămână timp de 3 luni.
D. Auto evaluarea este excesiv influențată de forma şi greutatea corpului.
E. Tulburarea nu apare exclusiv în cursul episoadelor de anorexie nervoasă.

ANOREXIA NERVOASĂ ŞI BULIMIA NERVOASĂ

Aceste două tulburări psihiatrice sunt caracterizate de o imagine a corpului distorsionată şi de moduri de alimentare anormale. Nici una din ele nu are vreo trăsătură patognomonică; cele două tulburări au în comun o serie de caracteristici, dintre care câteva se suprapun (Tabelul 58 - 5). Bulimia nervoasă (de stres) nu se asociază cu caşexia, care constituie trăsătura dominantă a anorexiei nervoase (de stres). Tratamentul primar al celor două afecțiuni este psihiatric, deşi pot manifesta importante complicații medicale.

Anorexia nervoasă

Prevalență

Prevalența totală a anorexiei nervoase se estimează a fi cuprinsă între 0,3 şi 0,6% în populația generală. În clinicile unde se tratează amenoreea, pot fi afectate 5 - 15% din paciente, iar într-un studiu londonez prevalența în rândul fetelor de 16 - 18 ani a fost aproximativ 1%.

Tulburarea afectează fetele de 10 ori mai frecvent decât băieții, cu debutul tipic în adolescență, dar nu poate apare până la menopauză.

Patogenie şi caractere clinice

Unii din pacienți îşi pot reaminti situațiile sau evenimentele care au declanşat preocuparea pentru menținerea siluetei. Creşterea pubertală în greutate poate fi critică la fete. Restricția aportului alimentar este inițial voluntară, iar autoconstrângerea de a pierde în greutate poate duce la vomă autoindusă, utilizare excesivă de purgative şi diuretice şi efort fizic epuizant. Pacienții îşi văd dimensiunile corpului ca fiind excesive, dar imaginea altor oameni nu li se pare anormală.

În cazurile tipice, diagnosticarea anorexiei nervoase nu pune dificultăți. În cazurile atipice, de exemplu cele care apar la femei şi bărbați mai în vârstă, investigațiile atente pentru neoplazii, SIDA, malabsorbție şi hipertiroidism pot deveni necesare. Pierderea în greutate în anorexia nervoasă începe de obicei în primii ani de la menarhă, deşi debutul poate avea loc la orice vârstă între 11 şi 40 ani. Amenoreea apare de fiecare dată, secundar pierderii în greutate şi a nivelului scăzut al gonadotropinelor. Bărbații vor descrie libidou scăzut şi impotență. Pot apare fracturi vertebrale şi de oase lungi, ca şi înghețarea creşterii dacă debutul are loc în adolescență precoce.

Examenul clinic evidențiază țesut celular subcutanat sărac, cu facies slab, sâni şi fese atrofice şi frecvent o creştere excesivă de fire fine de păr (lanugo) pe gât şi extremități. Pot apare bradicardie şi hipotermie, probabil datorită nivelelor scăzute de tri-iodtironina (T_3). Hipovolemia datorată înfometării şi un uşor diabet insipid pot produce hipotensiune.

Probele de laborator nu sunt diagnostice, dar cuprind nivele scăzute ale gonadotropinelor şi hormonilor gonadali, hipercorticism, şi T_3 scăzut ca şi creşterea inversă de T_3 ca în eutiroidismul patologic. Ocazional apare pancitopenie, rareori cu o frecvență crescută a infecțiilor; hipoglicemie, uneori cu comă; şi uneori hipoalbuminemie şi hipercolesterolemie. Hipopotasemia este rară la pacienții care nu iau purgative în exces. Radiografiile abdominale pot arăta distensie gastrică şi megaduoden, iar ecocardiografia poate evidenția anomalii de cinetică ale valvei mitrale şi masă ventriculară stângă redusă.

Tratament şi prognostic

Toți pacienții trebuie să fie evaluați de către un psihiatru sau psiholog experimentat în tratamentul anorexiei nervoase.

Pacienţii care au mai mult de 65% din greutatea ideală pot fi trataţi cu succes ambulator. Cei sub 65% din greutatea ideală sunt candidaţi pentru tratament nutriţional şi psihiatric în spital. Dacă pacientul nu poate sau nu vrea să consume cu 500 kcal mai mult decât este necesar pentru necesităţile energetice zilnice, trebuie luată în considerare suplimentarea nutriţiei pe cale parenterală periferică sau hrănirea pe sondă (vezi Capitolul 59).

Problemele hipotalamice şi endocrine se rezolvă în general atunci când se atinge 85% din masa corporală ideală. Amenoreea poate persista mai multe luni, dar menstrele revin de obicei fără a necesita intervenţie specifică.

Rata mortalităţii pentru pacienţii cu anorexie nervoasă este aproximativ 6% pe deceniu. Cel puţin 50 - 60% îşi recapătă greutatea, obiceiurile alimentare normale şi menstruaţia. La 20%, starea rămâne cronică în ciuda terapiei. Prognosticul este mai prost la cei cu trăsături bulemice sau durată lungă de boală.

BULIMIA NERVOASĂ

Prevalenţa

Prevalenţa de-a lungul vieţii, într-un studiu mare canadian, a fost de 1,1% la femei şi 0,1% la bărbaţi. Studii mai puţin largi au arătat că 20% din elevii de colegiu prezintă simptome de bulimie. În familiile pacienţilor cu bulimie, incidenţa depresiilor serioase şi a abuzului de substanţe, mai ales alcoolism, este de 6 ori mai mare decât normal. Creşterea în greutate şi a adipozităţii la pubertate constituie probabil stimulul bulimiei; la fel ca şi pentru anorexia nervoasă. Trăsătura caracteristică a bulimiei nu este voma autoindusă, ci excesele de mâncare; bulimia este sinonimă cu hiperfagia paroxistică. Excesele alimentare fac pacientul să se simtă stânjenit, vinovat şi concentrat de a-şi menţine greutatea sub un nivel arbitrar. Acest scop este atins prin postire prelungită, vomă auto-indusă, anorexice fără prescrierea medicului, şi utilizarea de diuretice şi laxative. În contrast cu pacienţii cu anorexie nervoasă, bulimicii se simt scăpaţi de sub control şi deseori se lasă ajutaţi.

Din cauza faptului că bulimicii nu au lipsuri alimentare, caracterele clinice pot fi discrete sau chiar absente. Pe faţa dorsală a mâinii se pot găsi calusuri şi zgârieturi prin roaderea cu dinţii în cursul manevrelor de inducere a vomei. Hipertrofia glandelor parotide sau a altor glande salivare poate apare la până la 50% din pacienţi, iar nivelul seric al amilazei salivare poate fi crescut. Apar eroziuni pe feţele linguale, palatale şi ocluzive posterioare ale dinţilor prin distrugerea şi decalcificarea acidă a smaltului dentar.

Excesele de mâncare şi vomele frecvente pot cauza perforaţii gastrice sau esofagiene sau hemoragii, pneumomediastin, ori emfizem subcutan. Utilizarea intensă a tincturii de ipeca pentru a produce voma poate produce slăbiciune miopatică şi anomalii eletrocardiografice prin toxicitatea emetinei. Pierderea de lichide gastrice poate duce la alcaloză metabolică cu creşterea bioxidului de carbon şi hipocloremie. Abuzul de diuretice poate produce atât hiponatremie cât şi hipokaliemie. Sunt frecvente dereglările menstruale, dar amenoreea este rară.

Tratament şi prognostic

Bulimicii, în general, nu necesită internare, dar tratamentul psihiatric ambulator este salutar. Terapia de comportament cognitiv, examinarea modului în care pacientul gândeşte, urmate de modificarea deliberată a procesului de gândire, este probabil superioară terapiei orientată asupra controlului anxietăţii sau al celui cu medicamente antidepresive. Cel puţin 2/3 din pacienţi au recăderi în primii 2 ani, cei mai mulţi în primele 6 luni, necesitând tratament adiţional. Bulimicii trataţi cu succes rămân în continuare cu mare risc de alcoolism sau dependenţă de alte substanţe.

BIBLIOGRAFIE

Brwnell KD, Fairburn CG (eds.): Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive Handbook. New York, The Guilford Press, 1995.

Herzog DB, Copeland PM: Eating disorders. N Engl J Med 1985; 313: 295-303.

Pi-Sunyer FX: Obesity. *In* Wyngaarden JB. Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

59

Principiile suportului nutriţional la pacienţii adulţi

EVALUAREA NUTRIŢIONALĂ

Fiecare pacient spitalizat necesită o considerare obiectivă a statusului nutriţional. Pacienţii sever malnutriţi au prognostice mai proaste, indiferent de tipul de boală sau de motivul internării. S-au identificat tipurile de pacienţi care necesită susţinere nutriţională (Tabelul 59-1). În general pacienţii care au pierdut recent ≥ 10% din greutate şi cei cu ≥ 30% sub greutatea ideală sunt consideraţi a fi candidaţi la susţinere nutriţională. Pacienţii care nu vor avea nutrire adecvată pentru ≥ 7 zile vor fi susţinuţi nutriţional din momentul internării. În sfârşit, pacienţi cu o varietate de entităţi specifice de boli (vezi Tabelul 59 - 1) vor avea vindecări mai rapide şi perioade de spitalizare mai scurte, dacă sunt acoperite nevoile nutritive.

O serie de aspecte ale evaluării şi susţinerii nutriţionale sunt contradictorii. Markerii de laborator ai malnutriţiei sunt capricioşi. Hipoalbuminemia se poate datora malnutriţiei protein - calorice, dar e la fel de probabil să se datoreze schimburilor lichidiene la pacienţii culcaţi şi suprahidrataţi, pierderilor urinare, în tractul gastrointestinal sau în al treilea spaţiu, şi efectelor citokinelor care scad sinteza hepatică de albumine. Limfopenia, în mod similar, are şi alte cauze decât malnutriţia, mai ales răspunsul ACTH şi glucocorticoizi la stresul biologic acut. S-a asigurat nutriţia parenterală unei varietăţi largi de pacienţi chirurgicali, în credinţa că susţine recuperarea rapidă şi vindecarea leziunilor. Este acum clar că pacienţii chirurgicali cu malnutriţie severă beneficiază de pe urma nutriţiei parenterale totale (TPN), în timp ce cei malnutriţi la limită sau uşor nu au supravieţuire îmbunătăţită de TPN, şi suferă mai multe complicaţii infecţioase decât pacienţii cărora nu li se aplică TPN.

CALEA DE ADMINISTRARE A SUSŢINERII NUTRITIVE

Suplimentul trebuie administrat pe cale enterală, cu excepţia existenţei unor complicaţii (Fig. 59 - 1). Cei mai mulţi pacienţi grav bolnavi vor tolera alimentarea enterală. Utilizarea intestinului evită înfometarea şi atrofia lui şi creşterea nedorită a permeabilităţii mucoaselor pentru bacterii. Absorbţia la nivelul intestinului subţire introduce mai multe substanţe nutritive în circulaţia enterohepatică, reduce nivelul glicemiei şi lipemiei, permite extracţia hepatică a nutrienţilor la prima trecere şi stimulează răspunsurile endocrine fiziologice la alimentare. Din contră nutriţia parenterală este grevată de complicaţii mecanice ale inserţiei cateterului la 4- 6% din cazuri. Acestea includ pneumotorax şi hemotorax şi leziuni ale vaselor, plexului brahial şi ale ductului toracic. Complicaţiile infecţioase apar la 5% din pacienţii care primesc nutriţie parenterală şi includ infectarea liniei şi a căii de acces, abcese metastatice şi endocardita inimii drepte. Sunt mai frecvente hiperglicemia severă, tulburări hidroelectrolitice şi acido - bazice, ca şi deficite nutriţionale, la pacienţii care primesc nutriţie parenterală, dacă nu se acordă mare atenţie fiecărui detaliu.

Nutriţia parenterală periferică (PPN) poate fi folosită pentru a asigura nutriţia parţială sau totală pentru maxim 2 săptămâni. După aceea, accesul venos devine dificil. Soluţiile pentru PPN nu pot conţine mai mult de 10% dextroză, iar tipic se foloseşte 5% (Tabelul 59 - 2). Soluţiile cu osmolaritate mare produc tromboflebite dureroase. De aceea, PPN necesită volume relativ mari pentru a aduce un număr modest de calorii, iar pacienţii trebuie să fie în stare să tolereze aceste volume.

APA

Adulţii necesită zilnic aproximativ 30 ml apă pe kilogram corp sau, în mare, 1 ml/kcal de energie. Pacienţii în vârstă şi alţii incapabili de a-şi exprima setea necesită multă atenţie privind osmolaritatea serică. Acest lucru trebuie calculat de rutină şi ajustat, dacă este necesar, prin creşterea sau scăderea volumului total de fluide (vezi Capitolul 26). Pacienţii cu ascită, edeme, insuficienţă cardiacă sau afectare renală pot avea debit mic de urină şi să necesite mai puţină apă. Cei cu fistule, drenaj GI sau afectarea conservării apei pot necesita volume mai mari de apă şi electroliţi.

CALORIILE ŞI PROTEINELE

Proteinele şi glucidele asigură aproximativ 4 kcal de energie pe gram, iar grăsimile de 9 kcal/g. În dieta tipică

TABELUL 59-1 Indicațiile pentru susținere nutrițională enterală a adulților (ENS) și pentru susținere nutrițională parenterală (PNS)

Puternic susținute de studii de prognostic	Moderat susținute de studiile de cercetare	Recomandate de tabele
Insuficiență renală acută sau cronică (ENS sau PNS)	Suferință hepatică alcoolică acută (ENS sau PNS)	Pacienți neoplazici sever malnutriți care au enterită post iradiere sau post citostatice (ENS sau PNS)
Pancreatită acută prelungită (> 7 zile) (ENS sau PNS)	BPOC sever dar stabil și fibroză chistică (ENS)	Susținerea pacienților cu SIDA (ENS sau PNS)
Insuficiență respiratorie acută cu susținere ventilatorie mecanică (ENS sau PNS)	Boala Crohn cronică (ENS)	Insuficiență renală cronică (ENS sau PNS)
Exacerbare acută boală Crohn (PNS)	Colită ulceroasă acută (ENS sau PNS)	Pacienții din unități de terapie intensivă (> 7 zile) (ENS sau PNS)
Sindromul de intestin scurt (PNS sau ENS)		Afectare neurologică a aportului oral (ENS)
Pacienți sever malnutriți preoperator (PNS sau ENS)		Anorexie nervoasă cu pierdere recentă a 30% din greutate sau ≤ 65% din greutatea ideală (ENS sau PNS)
Fistule enterocutanate (PNS)		Orice pacient cu nutriție foarte inadecvată prezisă pentru următoarele 7 zile ENS sau PNS

americană, aproximativ 16% din calorii provin din proteine, 37% din grăsime și 47% glucide. Pacienții nestresați ar trebui să primească 30 kcal/kg corp de greutate ideală, iar proteinele ar trebui să fie cel puțin 4 kcal/kg sau 1 g/kg/zi. Pacienții stresați, ca cei cu traume majore, arsuri, boli intestinale inflamatorii, sau infecții, pot necesita creșterea proteinelor până la 1,5 g/kg/zi pentru a evita catabolismul proteinelor musculare. Soluțiile pentru nutriție parenterală centrală sau periferică (vezi Tabelul 59 - 2) sunt formate cu aminoacizi, nu cu proteine. Doi litri de soluție de aminoacizi 5% sunt echivalenți cu aproximativ 80 g proteine. Sunt disponibile amestecuri de aminoacizi cu specificitate de boală, dar nu este clară superioritatea lor față de amestecurile echilibrate de aminoacizi esențiali și neesențiali. Preparatele pentru pacienții cu afectare renală conțin numai aminoacizi esențiali pentru a limita încărcarea azotată, în timp ce preparatele pentru pacienții cu insuficiență hepatică sunt îmbogățite în aminoacizi cu lanț ramificat (valină, leucină și isoleucină).

Bolile hepatice cronice se asociază cu nivele serice scăzute ale acestor aminoacizi. Majoritatea caloriilor din formulele de nutriție parenterală provin din dextroză și grăsimi (vezi Tabelul 59 - 2). Concentrații de dextroză de 25 - 30% pot fi introduse prin catetere centrale, în timp ce 10% este practic maxim pe linii periferice. Emulsiile de lipide, cu

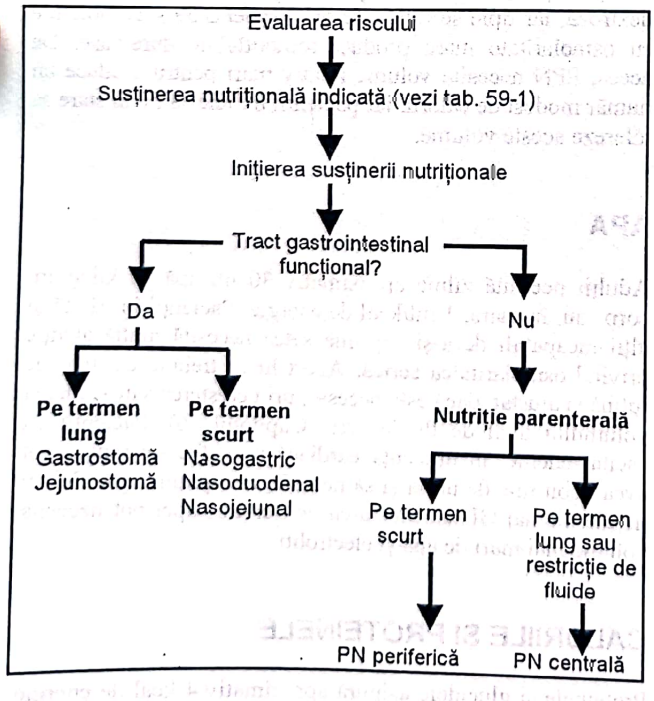


Figura 59 - 1

Algoritm de alegere a tipului de susținere nutrițională. GI - gastrointestinal, PN - nutriție parenterală.

TABELUL 59-2 Conținut nutritiv tipic al soluțiilor pentru nutriție parenterală periferică (PPN) sau centrală (CPN)

	CPN	PPN
Calorii neproteice	1 kcal/ml	0,5 kcal/ml
Dextroză	20% (680 kcal/L)	5% (170 kcal/L)
Grăsimi	3% (272 kcal/L)	3,8% (340 kcal/L)
Aminoacizi	5% (200 kcal/L)	4,25% (170 kcal/L)
Electroliți (/L)		
Cationi		
	Sodiu	45,0 mEg
	Potasiu	31,0 mEg
	Calciu	4,5 mEg
	Magneziu	5,0 mEg
Anioni		
	Cloruri	35,0 mEg
	Fosfați	12,5 mEg
	Acetat	29,5 mEg
Oligoelemente (pe zi)		
	Zinc	2,5 mg
	Cupru	1,0 mg
	Mangan	0,25 mg
	Crom	0,01 mg
Multivitamine (pe zi) (A, D, E, B_1, B_2, niacină, B_6, C, k biotină, acid pantotenic)	O fiolă	

excepţia contraindicaţiilor din pancreatită sau hipertrigliceridemie severă, pot fi folosite pentru a furniza 20 - 40% din caloriile totale. Emulsiile de lipide sunt izotone mai degrabă decât hipertone şi asigură necesarul de acizi graşi esenţiali. La anumiţi pacienţi, lipidele scad riscul de hiperglicemie severă, steatoză hepatică şi hipercapnie datorate administrării excesive de dextroză.

Majoritatea formulelor de nutriţie enterală disponibile conţin de asemenea cam 1 kcal/ml, deşi există şi produse cu aproximativ 1,5 kcal/ml. Caloriile sunt asigurate de proteine de soia, amidon sau sirop de porumb şi ulei vegetal. De vreme ce mare parte din glucidele lor sunt complexe, aceste formule au osmolaritate scăzută (300 - 500 m osm), volumele moderate neproducând diaree. Multe nu conţin lactoză şi gluten sau au reziduu puţin.

VITAMINELE ŞI MINERALELE

Soluţiile enterale disponibile conţin suficiente vitamine, electroliţi şi oligoelemente pentru a asigura nutriţia adecvată când se asigură aportul a 2- 3 l zilnic. Majoritatea conţin mai puţin de 2 g sodiu şi sunt acceptabile atunci când trebuie restrâns aportul de sare.

Soluţiile parenterale conţin de obicei vitamine hidrosolubile miscibile ca şi adaosuri standard de oligominerale. Excepţii notabile sunt vitamina B_{12} care trebuie administrată intramuscular, lunar, în cursul nutriţiei parenterale pe termen lung, şi seleniu şi molibden care pot deveni deficiente după câteva luni.

Spitalele recomandă frecvent un amestec de electroliţi standard ca cel din tabelul 59 - 2, dar medicii trebuie să îi monitorizeze cu atenţie şi să ceară concentraţii diferite când este indicat. Cererea celulară de potasiu poate fi mare în primele 10 zile de nutriţie parenterală centrală, necesitând un ritm de infuzie de potasiu iniţial relativ înalt.

SUSŢINEREA NUTRITIVĂ LA DOMICILIU

Mai mult de 300.000 de americani primesc hrănire pe tub enteral la domiciliu (home enteral tube feeding HETF). Indicaţiile majore sunt neoplaziile ((~40%) şi deglutiţie afectată neurologic (~ 30%). Uşurinţa cu care se poziţionează endoscopic tuburile gastrointestinale a crescut dramatic cu cererea de HETF.

Cel puţin 50.000 de americani primesc nutriţie parenterală la domiciliu (home parenteral nutrition HPN), un număr ce depăşeşte prevalenţa anuală în tot restul lumii. Indicaţiile acceptate de obicei sunt boala Crohn, suferinţă ischemică intestinală, fistule şi tulburări de motilitate gastrointestinală. În Statele Unite, aproape 40% din pacienţii care primesc HPN au cancer, iar 5% SIDA.

Susţinerea nutriţională la domiciliu în boala Crohn s-a asigurat şi timp de 20 ani şi în general conduce la supravieţuiri de lungă durată. HETF sau HPN sunt justificate şi în alte câteva situaţii. Utilizarea susţinerii nutriţionale la domiciliu pentru a prelungi viaţa cu săptămâni sau luni este contestată. Lăsând costurile de o parte, medicii trebuie să se întrebe dacă susţinerea nutriţională la aceşti pacienţi prelungeşte de fapt viaţa sau doar prelungeşte procesul de decedare.

BIBLIOGRAFIE

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pedriatic patients. J Parenteral Enteral Nutr 1993; 17:15A-525A.

Sax, HC, Soriba WM: Enteral and Parenteral feedings: Guidelines and recommendations. Med Clin North Am 1993; 77:863-880.

The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 1991; 325:525-532.

60

Hiperuricemia şi guta

Guta se caracterizează prin hiperuricemie, o artrită inflamatorie acută, depuneri de cristale de urat de sodiu denumite tofi şi litiază renală cu calculi din acid uric.

PREVALENŢA

Aproximativ 0,7% din bărbaţi şi 0,1% din femei dezvoltă guta. Până la 2 milioane de americani suferă de această boală. Incidenţa anuală la bărbaţi se corelează cu nivelul acidului uric şi variază de la 0,1% la nivele < 7 mg/dl la 5% la cei cu > 9 mg/dl.

MECANISMELE HIPERURICEMIEI

Guta se datorează supraproducţiei sau secreţiei inadecvate de acid uric, sau ambelor (Tabelul 60 - 1). Probabil că doar 10% din cazuri se datorează supraproducţiei. Acidul uric este produsul final de catabolism al adeninei şi guaninei, bazele purinice esenţiale pentru acizi nucleici şi nucleotide purinice metabolic active. Acidul uric derivă de asemenea din purinele din dietă. Din 600 - 700 mg de acid uric excretat zilnic, în mare, 1/3 derivă din dietă şi 2/3 din surse endogene. Supraproducţia patologică izbitoare de acid uric poate apare în stări cu turnover mult crescut de acizi nucleici, ca în limfoame, neoplazii ale sângelui şi tratamentului acestora (sindromul de liză tumorală), hemoliză şi psoriazis (Tabelul 60 - 2). Pot produce hiperuricemie severă şi boli genetice rare ca deficitul de hipoxantin - guanin fosforibosiltransferaza (HPRT) şi supraproducţia sau supraactivitatea enzimei fosforibosilpirofosfatsintetaza.

În principiu, 90% din cazurile de gută apar prin deficit de excreţie a acidului uric. Locul sau natura defectului renal responsabil nu a fost elucidat. Aproape 100% de acidul uric filtrează prin glomerul, iar tubul proximal îl reabsoarbe aproape în întregime. Tubul proximal începe secretarea şi reabsorbţia activă a acidului uric, rezultatul fiind că numai 6 - 12% din acidul uric se elimină în urină.

Reabsorbţia tubulară a acidului uric este legată de reabsorbţia sodiului. Când scade volumul plasmatic datorită diureticelor, inaniţiei, deshidratării sau diabetului insipid, rinichiul avid de sodiu reţine şi acidul uric. Anumiţi acizi organici interferă cu mecanismele de reabsorbţie şi secreţie a acidului uric. Cantităţi mari de salicilaţi şi probenecid inhibă reabsorbţia. În contrast, acetoacetatul, β hidroxi butirat, lactat şi salicilaţii în doze mici inhibă secreţia de acid uric. Acest ultim mecanism poate produce hiperuricemie în inaniţie şi în acidocetoza atât diabetică cât şi alcoolică (vezi Tabelul 60 - 2).

PATOGENIA ARTRITEI GUTOASE

Indiferent de mecanismul de producere, hiperuricemia în sine nu ar constitui o problemă dacă acidul uric ar fi foarte solubil. Solubilitatea uratului monosodic este scăzută la pH redus, temperatură scăzută şi concentraţii ionice înalte. Solubilitatea în plasmă este de 10,6 mg/dl şi este mai mică la 29 - 32^{0}C cât este temperatura în articulaţiile periferice. Cristalizarea din lichidele corpului este totuşi dificil de prezis şi necesită alţi factori în afara suprasaturării. Cristalele nu sunt ele însele iritante, în articulaţiile asimptomatice ale pacienţilor cu gută putând fi identificate cristale de uraţi. Când aceste cristale sunt fagocitate de polimorfonucleare PMN induc eliberarea de leucotriene, citokine şi chemotactine, care pot provoca o reacţie inflamatorie intensă. Eliberarea enzimelor lizozomale şi a altor enzime poate conduce la distrucţie articulară.

PATOGENIA AFECTĂRII RENALE

La un pH mai mic sau egal cu 5,5, în urină apare mai degrabă acid uric decât urat monosodic. Solubilitatea în urină este în primul rând condiţionată de pH şi de concentraţia ionilor, şi variază între 10 şi 40 mg/dl, în medie 23 mg/dl. Cei care excretă 600 mg/zi necesită volume urinare de cel puţin 2,6 l pentru a evita suprasaturarea . Când excreţia de acid uric depăşeşte 1000 mg/zi, incidenţa litiazei se apropie de 50%. Peste 80% din calculi sunt din acid uric, dar cristalele de acid uric pot constitui centre de formare pentru calculi care conţin mai ales oxilat sau fosfat de calciu. Prezenţa de acid uric în orice piatră ar trebui să ridice suspiciunea de hiperuricosurie.

Când există supraproducţie acută de urat, ca în sindromul de liză tumorală, nivelul seric de acid uric poate depăşi 12 - 36 mg/dl, iar cristalele de uraţi pot produce obstrucţie tubulară şi insuficienţă renală acută, de obicei fără litiază renală. Acest sindrom poate apare atât la neoplaziile netratate cât şi la cele tratate. În sfârşit, o boală denumită nefropatie urică, produsă de cristalele de urat de sodiu în ţesutul interstiţial poate produce rareori proteinurie uşoară, deficit de concentrare a urinei şi o cădere în rata de filtrare glomerulară (GFR).

TABELUL 60-1 Clasificarea hiperuricemiei şi gutei

Primitivă (probabil genetică)

I. Metabolică (supraproducţie)
  A. Idiopatică (10% din guta primară)
  B. Asociată cu defecte enzimatice specifice (< 1% din guta primară)
    1. Supraproducţia de fosforibozilpirofosfatsintetază
    2. Deficit parţial de hipoxantin - guanină fosforibozil transferază
    3. Deficit „complet" de hipoxantin - guanină fosforibozil transferază
II. Renal (deficit de excreţie idiopatic - 90% din guta primară)

Secundară (dobândită)

I. Metabolic
  A. Turnover al acizilor nucleici crescut (hemoliză cronică, boli limfoproliferative sau mieloproliferative
  B. Deficit de glucoză 6 fosfatază (boală a stocării de glicogen de tip I)
II. Renal
  A. Insuficienţă renală acută sau cronică
  B. Scăderea volumului plasmatic
  C. Alterarea funcţiei tubulare de către medicamente sau produse metabolice endogene.

PATOGENIA TOFILOR

Tofii sunt depozite de cristale de urat solide care produc o reacţie de corp străin a celulelor mononucleare, cu formarea de granuloame. Tofii apar după un istoric lung de hiperuricemie severă. Pot afecta articulaţiile, producând o artropatie destructivă. Au fost descrişi tofi în aproape toate organele, cu excepţia SNC. Pot duce la ulcerarea pielii supraiacente, cu eliminarea de cristale de uraţi.

TABELUL 60-2 Unele medicamente şi stări care cresc concentraţia serică de acid uric

Medicamente
Diuretice
Salicilaţi în doze mici
Etanol
Ciclosporină
Etambutol
Levodopa
Acid nicotinic
Pirazinamida
Metoxifluran
Agenţi citolitici
Vitamina B_{12} (anemie perinicioasă)

Stări
Leucemii
Limfoame
Psoriazis
Insuficienţă renală
Acidoza lactică
Inaniţie
Obezitate
Intoxicaţie cu plumb
Trisomia 21
Boli de stocare a glicogenului

CARACTERE CLINICE

Artrita gutoasă acută

Guta manifestă clinic este neobişnuită înainte de 40 de ani; vârsta tipică de debut este 45 ani la bărbaţi, de obicei după 20 - 30 ani de hiperuricemie susţinută. Manifestarea primară este o artrită dureroasă, care afectează de obicei extremităţile inferioare. 90% din primele atacuri sunt monoarticulare, iar cel puţin jumătate afectează prima articulaţie metatarso falangiană (podagra). Alte locuri de afectare primară, în ordinea frecvenţei, includ glezne, călcâie, genunchi, pumni, degete şi coate. Artrita gutoasă acută poate fi precipitată de traumatisme, intervenţii chirurgicale, ingestie de etanol sau infecţie sistemică. Deşi evoluţia atacurilor netratate de artrită este variabilă, episoadele iniţiale sunt de obicei auto limitate. Totuşi, mai mult de 50% din pacienţi au episoade recurente de artrită în primul an de la debut. Atacurile tardive tind să fie de mai lungă durată şi mai severe şi, de regulă, afectează mai multe articulaţii.

O prezumţie de gută se poate face dacă pacientul este hiperuricemic şi prezintă caracterele clinice descrise mai sus. Din nefericire, o minoritate importantă de pacienţi cu gută au nivele normale ale acidului uric. Răspunsul dramatic la colchicină este foarte sugestiv , dar nu este patognomonic de gută acută. Când există dubiu de diagnostic, se poate confirma artrita acută gutoasă, prin identificarea de cristale aciculate birefringente negativ de uraţi, sub lumină polarizată. Examenul lichidului sinovial prezintă semne nespecifice de inflamaţie acută. Numărul de leucocite în lichidul sinovial este cuprins între 1000 şi mai mult de 70000 /µl, cu predominanţă a PMN. Concentraţiile de glucoză şi acid uric din lichidul sinovial sunt de regulă egale cu cele serice.

Guta tofică cronică

Tofii sunt detectabili clinic la 10 - 20% din cazurile de gută. Apar la 10-15 ani după atacul iniţial artritic şi se găsesc în cartilaj, tendoane, burse, ţesuturi moi şi membrane sinoviale, într-o proporţie ce corespunde duratei şi severităţii hiperuricemiei. Localizările frecvente includ urechea externă şi punctele de presiune aşa cum sunt tendonul lui Achile şi bursa olecraniană. Tofii gutoşi se pot ulcera spontan şi pot să exprime un material păstos, format din urat pur. Deşi tofii, prin ei înşişi, sunt nedureroşi, prezenţa lor peri şi intraarticular poate limita mobilitatea articulară sau pot produce artropatie destructivă.

Nefrolitiaza

Calculii de acid uric apar la 10 - 20% din cazurile de gută, acest procent relativ mic reflectând rolul modest al

supraproducției de acid uric la sindrom. Calculii de acid uric, lipsiți de calciu, sunt radiotransparenți. Pacienții gutoși au de asemenea o incidență crescută a litiazei cu calculi de oxalat de calciu, iar un sfert din persoanele care formează calculi din oxalat de calciu au fie hiperuricemie fie hiperuricozurie. Cei cu nivel seric normal de acid uric pot de asemenea avea calculi de urați datorită slabei solubilități a acestui acid organic.

Pietrișul de acid uric apare ca nisip galben oranj, iar calculii de acid uric sunt de asemenea pigmentați datorită absorbției pigmentului uricină. Calculii se pot elimina fără durere, dar atunci când au dimensiuni mai mari de 0,5 cm produc de obicei durere de tip colică renală (durere lombară înaltă cu iradiere anterioară în fosa iliacă) și hematurie micro sau macroscopică ori hidronefroză, dar majoritatea pietrelor se elimină în mod spontan, provocând totuși pacientului o experiență foarte dureroasă și de neuitat.

Insuficiența renală acută hiperuricemică

Nefropatia acută urică din sindromul de liză tumorală poate fi anunțată de oligurie sau anurie și simptome sistemice nespecifice ca greață, vărsături și letargie. Este de așteptat să apară la pacienții netratați cu o sarcină tumorală mare de la o leucemie sau limfom sau după chimioterapie în aceste boli. Suspiciunea crește în caz de hiperuricemie, hiperkalemie, acidoză lactică, hiperfosfatemie și hipocalcemie. Litiaza renală este neobișnuită în acest sindrom.

TRATAMENT

Artrita

Artrita gutoasă acută răspunde la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Inițial pot fi administrate 75 mg indometacin, urmate de 50 mg la fiecare 6 - 8 ore, timp de 2 zile. Profilactic, se poate administra colchicină, 0,6 - 1,2 mg zilnic, împotriva atacurilor recurente. La pacienții cu hemoragie gastrointestinală sau ulcer peptic, cu contraindicație relativă de antiinflamatoare nesteroidiene, se poate administra prednison 40 - 60 mg zilnic timp de 2 - 3 zile.

Colchicina a fost utilizată ca agent terapeutic și de diagnostic și ca element principal al terapiei. Totuși, toxicitatea gastrointestinală apare atât de frecvent la doze terapeutice încât la ora actuală acest medicament este rareori considerat ca agent de linia întâi în combaterea atacurilor de artrită.

Medicamentele hipouricemiante nu se utilizează în cursul atacului acut de gută deoarece pot agrava atacul. Tratamentul se începe cu doze mai mici decât cele terapeutice, la 1- 2 săptămâni după ce atacul scade în intensitate și sub protecție profilactică cu colchicină.

Hiperuricemia

Allopurinolul și principalul său metabolit, oxipurinol, inhibă enzima xanitin oxidază. Allopurinolul este medicamentul de elecție în litiaza renală cu acid uric, recurentă. Allopurinolul este folosit, de asemenea, pe scară largă, în tratamentul hiperuricemiei și al gutei în ciuda faptului ca majoritatea pacienților sunt slab excretori mai degrabă decât cu supraproducție. Preferința pentru allopurinol se bazează, în largă măsură, pe teama că medicamentele uricozurice ar putea crește riscul de litiază urică, o problemă care apare numai în cursul tratamentului inițial când excreția de acid uric crește tranzitor. Doza zilnică unică de allopurinol, necesară normalizării nivelul acidului uric, variază de la 100 mg la 600 mg, cu o medie de 300 mg. În insuficiența renală trebuie folosite doze mai mici. La pacienții cu risc de sindrom de liză tumorală, trebuie început tratamentul cu allopurinol cu 2 zile înaintea chimioterapiei, în doze de 600 - 900 mg zilnic, care apoi se adaptează pentru a menține uricemia < 7 mg/dl.

Allopurinolul se folosește de mai bine de 20 ani și este bine tolerat. Totuși pot apare tulburări gastrice, diaree sau erupții cutanate la aproximativ 3% din pacienți; 0,4% prezintă hipersensibilitate severă cu insuficiență renală, hepatită și leziuni cutanate (dermatită exfoliativă, sindromul Stevens - Johnonson și altele). Pacienții cu insuficiență renală sunt deosebit de expuși dacă nu se folosesc doze scăzute în mod corespunzător.

Medicamentele uricozurice oferă o alternativă la allopurinol la pacienții cu hiperuricemie și excreție renală scăzută. Se începe cu 250 mg, de două ori pe zi, probenecid și după 1 - 2 săptămâni se crește la 500 mg de două ori pe zi pentru a menține acidul uric seric sub 7 mg/dl. Se începe tratamentul cu sulfinpirazonă cu 50 mg de două ori pe zi și se crește la 300 - 400 mg zilnic. Trebuie menținută o diureză de 3 l zilnic mai ales în primele săptămâni de uricozurie. Aceste medicamente nu trebuie folosite atunci când rata filtrării glomerulare este sub 30 ml/min.

Nefropatia acută urică

Insuficiența renală acută prin hiperuricemie, rareori răspunde la hidratare viguroasă, diuretice și alcalinizarea urinii. După susținerea inițială cu hemodializă pentru corectarea atât a hiperuricemiei, cât și a dezechilibrului hidroelectrolitic, prognosticul de redobândire a unei funcții renale aproape normale este bun.

Hiperuricemia asimptomatică

La bărbații cu nivele de acid uric > 13 mg/dl și femeile cu > 10 mg/dl se justifică tratamentul hiperuricemiei asimptomatice pentru evitarea posibilei nefrotoxicități. Mai mult, majoritatea celor care excretă mai mult de 1 g de acid uric zilnic vor face litiază renală și ar trebui tratați cu allopurinol, dacă e posibil. Hiperuricemiile, mai modeste totuși, nu vor produce niciodată gută și tofi și nu ar trebui tratate decât atunci când apare artrita. Nu există dovezi că hiperuricemia ușoară este nefrotoxică. În ciuda asocierii dintre hiperuricemie și rezistența la insulină, diabet zaharat,

hipertensiune şi hipertrigliceridemie (una din sindromul X_s) nu există vreo legătură directă între acidul uric şi aterogeneză.

BIBLIOGRAFIE

Becker MA, Roessler BJ: Hyperuricemia and gout. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

Hirshfield MS: Gout and uric acid metabolism. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

61

Tulburări ale metabolismului lipidic

FIZIOLOGIA LIPOPROTEINELOR PLASMATICE

În Tabelul 61 - 1 se găsesc proprietăţile principale ale lipoproteinelor plasmatice. Persoanele normale consumă zilnic între 80 şi 120 g grăsimi (trigliceride TG). Grăsimile din alimentaţie sunt hidrolizate de lipaza pancreatică, absorbite de celulele mucoasei intestinale şi secretate în limfaticele mezenterice sub formă de chilomicroni (Fig. 61 - 1). 100 g grăsimi alimentare amestecate într-un volum de 25 ml plasmă poate creşte teoretic trigliceridele plasmatice la 4000 mg/dl (Ficatul de asemenea transformă acizii graşi liberi plasmatici, necesari când există un exces de calorii din dietă, în TG şi secretă zilnic 10 - 30 mg de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) în plasmă. Acest fapt creşte TG la 1000 mg/dl. Atât chilomicronii cât şi VLDL dobândesc o peptidă cu greutate moleculară de 9000 denumită apolipoproteina C-II (apo C-II) de la lipoproteinele cu densitate mare (HDL) plasmatice. Apo C-II este un cofactor critic pentru lipoprotein lipază, care se găseşte în endoteliul capilarelor din muşchi şi ţesutul adipos. După hidroliza TG din chilomicroni şi VLDL, fosfolipidele, colesterolul şi apoproteinele în exces sunt transferate către HDL, crescând masa acestora. Resturile rămase după hidroliza TG din chilomicroni sunt înlăturate rapid de către ficat şi nu se acumulează în mod normal în plasmă. Procesul acesta este mediat de apolipoproteina E (apo E) de pe suprafaţa chilomicronilor, care se leagă de heparan sulfat proteoglicanii hepatici şi duce la înlăturarea rapidă a resturilor de chilomicroni din circulaţie. Apo E de pe suprafaţa chilomicronilor se leagă rapid specific de proteina asociată receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă (LDL) LRP în membrana hepatocitului şi introduse în celulă (vezi Fig. 61 -1).

Unele resturi de VLDL (10 - 30%) sunt înlăturate tot direct de către ficat, dar majoritatea sunt transformate în lipoproteine cu densitate intermediară (IDL). În mod normal IDL au durată scurtă de viaţă si sub acţiunea hipazelor sunt transformate în produsul final al catabolizării VLDL, LDL (vezi Fig. 61 - 1). În contrast cu VLDL, care supravieţuieşte cam 20 minute în plasmă, LDL circulă 3 - 5 zile. Deşi LDL conţin aproximativ 70% din colesterolul plasmatic, constituie în principiu gunoi metabolic. Cea mai parte din LDL este îndepărtată din circulaţie când apo B de pe suprafaţa LDL se leagă de receptorul B, E (receptor LDL) de pe membranele celulare ale multor ţesuturi, mai ales ficat.

Lipoproteinele Lp (a) sunt secretate de către ficat, constituie ≤ 10% din totalul lipoproteinelor serice, posedă regiuni omologe plasminogenului, şi sunt asociate cu riscul de boală vasculară. Heterogenitatea genetică produce diferenţe de concentraţie de ordinul a o sută de ori între indivizi iar nivelele sunt puţin modificate de dietă, obiceiuri şi majoritatea medicamentelor hipolipemiante.

HDL sunt secretate în plasmă de intestin şi ficat. Se crede că HDL acceptă colesterol de la celule şi alte lipoproteine. Acest colesterol este iniţial absorbit pe suprafaţa HDL, unde constituie un substrat pentru o enzimă plasmatică lecitina colesterol aciltransferază (LCAT). LCAT transferă un acid gras din fosfatidil colină grupării 3 hidroxil a colesterolului. Aceasta produce esteri de colesteril care se mută de pe suprafaţă hidrofilică a HDL în nucleul hidrofob al HDL. Suprafaţa HDL devine liberă să accepte din nou colesterol de la celule sau alte lipoproteine. Esterii de colesteril din nucleul HDL pot fi îndepărtaţi şi transferaţi de către o proteină plasmatică şi constituie principala sursă de esteri de colesteril din chilomicroni, VLDL şi LDL.

Cel puţin 10 apolipoproteine bine cunoscute se găsesc pe suprafaţa lipoproteinelor . Acestea stabilizează miceliile de lipoproteine, sunt recunoscute de receptorii de pe membranele celulare şi folosesc ca cofactori enzimatici. În Tabelul 61 - 1 se găsesc principalele asociaţii ale lor cu lipoproteinele. Utilitatea cuantificării acestor apolipoproteine în practica clinică este neclară.

EVALUAREA CONCENTRAŢIILOR SERICE ALE LIPOPROTEINELOR

Nivelul de colesterol ar trebui măsurat la copiii care au un părinte cu hiperlipidemie sau suferinţă coronariană înainte de 55 ani. Screeningul de rutină al altor copii nu este util. Orice adult ar trebui să îşi determine colesterolul seric total şi HDL- colesterolul, în jurul vârstei de 20 de ani. O valoare a colesterolului total < 200 mg/dl în orice moment al zilei nu necesită retestare timp de 5 ani. Un nivel > 200 mg/dl trebuie să conducă la măsurarea colesterolului total, TG şi HDL - colesterolului după un post de 14 ore. Teste similare se recomandă adulţilor care au rude de gradul întâi cu suferinţe vasculare sau tulburări ale lipidelor. Valori de HDL - colesterol de sub 35 mg/dl la bărbaţi şi sub 45 mg/dl la femei semnifică că în mod clar risc crescut. Dacă nivelul TG este peste 500 mg/dl, trebuie luate măsuri terapeutice specifice împotriva hipertrigliceridemiei.

TABELUL 61-1 Proprietăţile lipoproteinelor

Clasa de lipoproteine	Origine	Grupele majore de apoproteine	Lipida majoritară în nucleu
Chilomicroni	Intestin	B-48, C, E	Trigliceride alimentare
VLDL	Ficat	B-100, C, E	Trigliceride hepatice
LDL	Catabolism VLDL	B-100	Esteri de colesteril
Lp (a)	Ficat	B-100, (a)	Esteri de colesteril
HDL	Ficat, intestin	A, C	Esteri de colesteril

HDL = high - density lipoprotein - lipoproteine cu densitate mare; LDL= low - density lipoprotein - lipoproteine cu densitate mică; VLDL = very low - density lipoprotein - lipoproteine cu densitate foarte mică

Cele mai mari valori întâlnite în mod obişnuit ale colesterolului total (600 - 2000 mg/dl) se datorează de obicei creşterii chilomicronilor şi a VLDL. Colesterolul crescut nu poate fi de aceea interpelat în absenţa nivelului TG. Dacă nivelul TG < 400 mg/dl, atunci LDL - colesterolul (LDL - C) se calculează prin formula:

$$\text{LDL - C} = \text{C total - (HDL-C + VLDL - C)}$$
$$= \text{C total - (HDL - C + TG/5)}$$

O strategie terapeutică bazată pe LDL se găseşte în Fig. 61-2.

Nivelele crescute de HDL se crede că ar conferi protecţie împotriva suferinţei vasculare coronariene şi nu necesită tratament. Nivelele scăzute ale HDL justifică modificările agresive ale altor factori, inclusiv creşteri uşoare ale LDL (> 130 mg/dl).

TABELUL 61-2 Abordarea creşterii nivelului LDL - colesterolului (LDL - C) la adulţi fără suferinţă vasculară coronariană*

Nivel LDL - C	Abord
< 130 mg/dl	De dorit; se repetă la 5 ani
130 - 159 mg/dl	Dietă
160 - 189 mg/dl	Dietă; se iau în considerare medicamente dacă coexistă doi factori de risc pentru boală coronariană
190 - 200 mg/dl	Regim intensiv la bărbaţi < 35 ani şi femei premenopauzice; regim şi medicamente la ceilalţi

*Recomandări din Adult Treatment Panel, National Cholesterol Education Program. Factorii de risc pentru boală vasculară coronariană sunt bărbaţi ≥ 45 ani, femei ≥ 55 ani sau menopauzice fără supliment estrogenic, istoric familial de suferinţă vasculară coronariană înainte de 55 ani, fumat, hipertensiune, diabet zaharat şi HDL - colesterol < 35 mg/dl. Se scade un factor de risc dacă HDL - colesterol ≥ 60 mg/dl.

CREŞTEREA CHILOMICRONILOR, VLDL ŞI IDL

Tulburări manifeste în copilărie

Apariţia xantoamelor eruptive, lipemia retinalis, hepatosplenomegaliei şi durerilor abdominale la un sugar sau copil mic sugerează un deficit primitiv în înlăturarea chilomicronilor şi VDL. Aceasta se poate datora unui deficit de lipoprotein lipază (măsurate în plasmă după injectarea de heparină) sau de apo C-II, cofactorul hipoprotein lipazei.

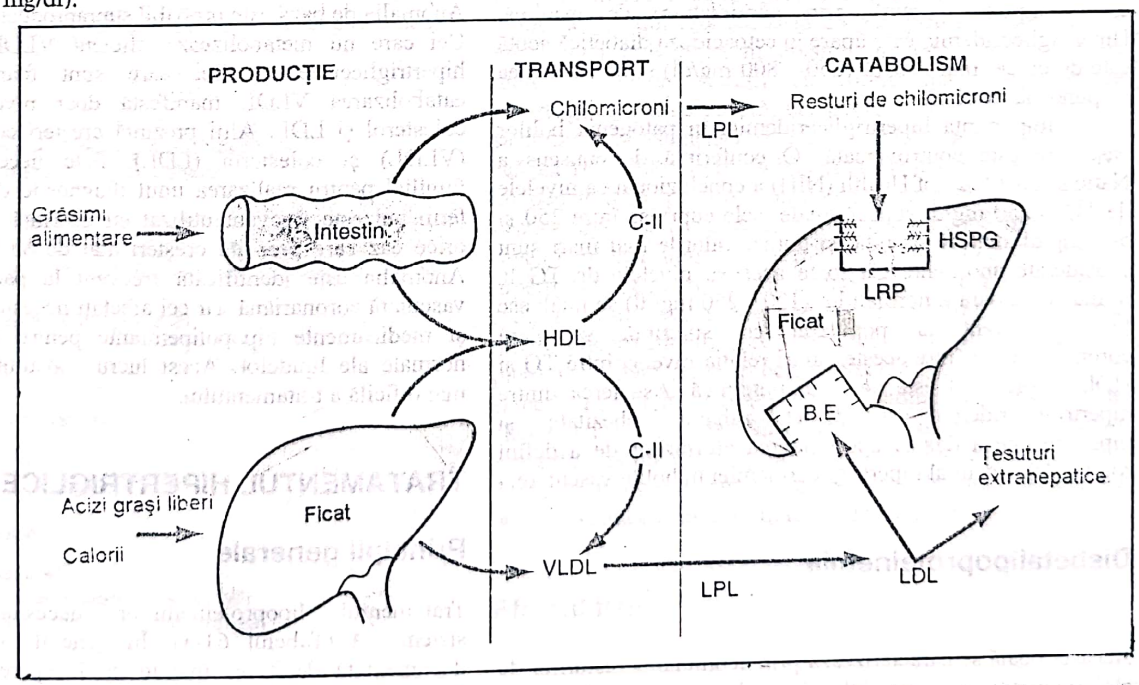


Figura 61 - 1

Metabolismul normal al lipoproteinelor serice. Vezi textul pentru detalii. B, E = receptori membranari pentru lipoproteinele care conţin apo B şi apo E (sinonim receptorului LDL) FFA - free falty acids - acizi graşi liberi HDL - high - density lipoproteins - lipoproteine cu densitate mare, HSPG - heparan sulfat proteoglican; LDL - low - density lipoproteins - lipoproteine cu densitate mică; LRP - LDL - receptor - related protein - proteina asociată receptorului pentru LDL; VLDL = very low density lipoproteins - lipoproteine cu densitate foarte mică.

Aceste anomalii au o prevalență mai mică de 1-2 la un milion.

Tulburări manifeste la vârsta adultă

Chilomicronii și VDL sunt metabolizate împreună de lipoprotein lipază, enzima fiind saturabilă. Enzima preferă chilomicronii, așa încât VLDL se acumulează de obicei prima până când nivelul TG depășește 500 mg/dl. La nivele mai mari, atât chilomicronii cât și VLDL contribuie la creșterea în continuare a hipertrigliceridemiei.
Testarea în vederea rezolvării contribuției independente a celor două tipuri de lipoproteine este rareori indicată, iar testele pentru lipoprotein lipază si apo C-II ar trebui rezervate pentru cazurile care apar în copilărie. Majoritatea cazurilor de hipertrigliceridemie care apar la adulți par a se datora supraproducției de VLDL, deși la o subgrupă de pacienți poate fi de vină un catabolism deficitar.

Hipertrigliceridemia de la moderată la severă este relativ frecventă la bărbații și femeile > 30 ani. Tulburarea este de obicei genetică și se asociază în mod obișnuit cu hipertensiune, hiperuricemie și toleranță anormală la glucoză (sindromul x). Hipertrigliceridemia poate fi agravată de obezitate, chiar de consumul moderat de alcool, estrogeni exogeni, și de medicamente ca diureticele și blocanții β adrenergici. Cauzele secundare obișnuite de hipertrigliceridemie sunt suferință renală cu proteinurie, hiper și hipotiroidismul, glucocorticoizi exo și endogenă, și diabet zaharat tip II. O formă foarte severă de hipertrigliceridemie (2000 - 6000 mg/dl) poate apare la pacienții cu deficit insulinic cronic și acidoză foarte ușoară. Această anomalie este complet corectată prin administrare de insulină. Hipertrigliceridemia care apare în cetoacidoza diabetică acută este de obicei mai ușoară (250 - 800 mg/dl) și de asemenea răspunde la insulină.

Importanța hipertrigliceridemiei în patogenia bolilor vasculare este controversată. O conferință de consens a National Institutes of Health (NIH) a concluzionat că nivelele de TG < 250 mg/dl sunt normale, cele cuprinse între 250 și 500 mg/dl sunt de graniță, și numai valorile mai mari sunt considerate anormale. Cu toate acestea, nivelele de TG la limita superioară a normalului (120 - 250 mg/dl) se întâlnesc foarte frecvent la populația cu suferință vasculară coronariană, iar între aceste valori relația inversă între TG și HDL - colesterol este cea mai puternică. Asocierea dintre hipertrigliceridemie și diabet zaharat, obezitate și hipertensiune a dus la aprofundarea eforturilor de a defini rolul independent al hipertrigliceridemiei în bolile vasculare.

Disbetalipoproteinemia

Această boală se caracterizează prin acumularea resturilor de chilomicroni și de IDL în plasmă. Se datorează homozigoticității pentru o specie de apo E (E2), care nu se leagă normal de receptorul B, E și probabil deloc de LRP (vezi Fig. 61 - 1). Acest lucru conduce la clearence hepatic deficitar a resturilor de chilomicroni și catabolism ineficient al IDL la LDL. Mai puțin frecvent, heterozigotismul pentru o variantă a apo E duce la o formă autozomal dominantă de disbetalipoproteinemie.

Apo E2 diferă de apo E3 și apo E4 normale datorită unei mutații punctiforme care determină o substituție cisteină pentru arginină. Homozigotismul pentru apo E2 apare la 1-2% din populație, dar mai puțin de 1 dintr-o mie dezvoltă hiperlipidemie. Disbetalipoproteinemia apare numai dacă homozigotul apo E2 mai are o tulburare suplimentară, de exemplu hipotiroidism sau hipertrigliceridemie familială. Se suspectează această anomalie la indivizii care au nivele crescute atât de colesterol, cât și de TG. Diagnosticul necesită demonstrarea homozigotismului apo E2 (nu este disponibilă pe scară largă) sau a unei încărcări neobișnuite cu colesterol a LVLDL. Dacă raportul colesterol - TG în chilomicroni, izolați prin ultracentrifugare, este mai mare de 0,40, atunci este probabilă disbetalipoproteinemia. Această formă de hiperlipoproteinemie produce xantoame palmare și tuboeruptive ca și suferințe vasculare coronariene și periferice. Boala merită să fie diagnosticată pentru că este extrem de sensibilă la pierderea în greutate, regimuri alimentare cu puțin colesterol, și la medicamente de tipul clofibrat, gemfibrozil, lovastatin și fenofibrat.

Hiperlipoproteinemia familială combinată

Termenul de hiperlipoproteinemie familială combinată a fost folosit pentru a descrie familii cu un amestec de anomalii ale lipoproteinelor care par să se transmită autosomal dominant. Membrii afectați pot avea nivele crescute de VLDL, nivele mari de LDL sau creșteri atât ale VLDL cât și de LDl. Anomalia de bază este probabil supraproducția de VLDL.
Cei care nu metabolizează eficient VLDL prezintă doar hipertrigliceridemie. Cei care sunt foarte eficienți în catabolizarea VLDL manifestă doar nivele crescute de colesterol și LDL. Alții prezintă creșteri combinate de TG (VLDL) și colesterol (LDL). Este necesar screeningul familial pentru realizarea unui diagnostic de încredere, dar termenul este frecvent utilizat cu ușurință pentru a descrie orice caz care prezintă creșteri atât de VLDL cât și LDL. Anomalia este identificată frecvent la pacienții cu boală vasculară coronariană, iar cei afectați necesită frecvent regim și medicamente hipopolipemiante pentru a obține nivele normale ale lipidelor. Acest lucru constituie problema cea mai dificilă a tratamentului.

TRATAMENTUL HIPERTRIGLICERIDEMIEI

Principii generale

Tratamentul lipoproteinemiilor necesită o abordare sistematică (Tabelul 61-3). În general, anomalia trebuie documentată de 2 ori înainte de începerea tratamentului. Aproape jumătate din cei afectați răspund la regim alimentar (reducere a lipidelor cu > 10%), iar gradul de sensibilitate ar trebui definit prin administrarea unui regim foarte strict timp de 2- 3 săptămâni (Tabelul 61 - 4). Pacienții sunt retestați cel puțin o dată în cursul acestui regim, iar rezultatele obținute

TABELUL 61-3 Tratamentul hipertrigliceridemiilor

1. Documentarea de 2 ori a anomaliei după un post de 14 ore, în timp ce pacientul se află pe regim alimentar american tipic. Temporar se clasifică ca şi modificările de colesterol sau trigliceride. Se măsoară colesterolul total, TG, HDL-C.
2. Evaluarea potenţialului de control prin dietă - dietă peşte - vegetale timp de 3 săptămâni; retestare după 2-3 săptămâni
3. Revenire la dietă convenţională de scădere a lipidelor (30% grăsimi cu proporţii egale de grăsimi polinesaturate, mononesaturate şi saturate) timp de 4 săptămâni; retestare.
4. Dacă nu se ating valorile de atenţie, se adaugă medicamente hipolipemiante sau suplimente alimentare. Retestează la 4 săptămâni după fiecare modificare de regim.

Întreţinere

5. Pacienţii trebuie să păstreze valorile lipidelor de tabele şi să aibă acces rapid la rezultatele testelor.
6. Frecvenţa minimă a testelor de urmărire este la fiecare 4 luni

HDL-C = high density lipoprotein colesterol; TG - trigliceride

vor constitui un punct de referinţă pentru toate regimurile alimentare viitoare sau tratamente medicamentoase. Dacă regimul scade colesterolul şi LDL la valori de atenţie ca în Tabelul 61 - 2 - sau TG < 120 mg/dl, atunci se poate varia

TABELUL 61-4 Dieta peşte - vegetariană

Mâncăruri / băuturi permise

Peşte (incluzând scoici, stridii, homari, creveţi şi scallops)
Pâine
Paste făinoase (cu ulei vegetal, roşii sau sos de scoici dacă doreşte)
Cartofi
Orez
Vegetale (toate)
Fructe (cu excepţia avocado) şi sucuri de fructe
Uleiuri vegetale, margarină şi maioneză
Unt de arahide
Nuci (fără nuci de cocos şi macadamia)
Cereale (fără cereale tip - granola "naturale")
Napolitane fără grăsimi (matzo, Ry krisp, Stoned Wheat Thins)
Prăjitură mâncarea îngerilor (simplă)
Lapte degresat
Cafea, ceai, sifon
Alcool
Adausuri de cafea de tip frişcă
Cafee - Rich
Poly - Rich
Poly - Perx

Mâncăruri de evitat

Carne (inclusiv pasăre)
Prăjituri coapte (inclusiv deserturi şi "cipşi")
Produse de fermă (inclusiv ouă, unt, brânză)

Restaurant

Deloc

Fast food

Deloc

TABELUL 61-5 Medicamente lipolipemiante

Probleme cu colesterol

Răşini (colestiramină, colestipol)
Niacin (normală sau cu eliberare lentă)
Lovastatin, pravastatin
Simvastatin, fluvastatin
Combinaţii
Altele (probucol, fibraţi)

Probleme cu trigliceridele

Fibraţi (clofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, etc.)
Niacină
Uleiuri de peşte
Combinaţii

meniul. În locul câtorva mese de peşte se poate introduce găină degresată, fără piele, iar de 1-2 ori pe săptămână se poate consuma carne roşie macră. Dacă nu se ating valorile de atenţie, atunci se ia în considerare un tratament medicamentos. (Tabelul 61-5). Complianţa este mai bună atunci când pacienţii îşi urmăresc singuri nivelele lipidelor, au acces la rezultatele testelor, şi au teste de urmărire la fiecare 3- 4 luni. Evaluarea efectului medicamentelor nu ia mai mult de 1-2 luni, iar în general trebuie stabilită eficienţa agenţilor individuali înainte de a prescrie combinaţii.

Dieta

Consumul redus de grăsimi este unicul tratament pentru pacienţii cu deficit de lipoprotein lipază sau apo CII. Aportul zilnic de grăsimi este redus la 25 g/zi prin restricţia tuturor alimentelor îmbogăţite în grăsimi, inclusiv cele bazate pe uleiuri vegetale. Adulţii cu forme mai obişnuite de hipertrigliceridemie severă, cu nivele > 1000 mg/dl, trebuie să urmeze de asemenea un regim sărac în grăsimi pentru a scădea TG < 500 mg/dl. Subiecţii cu creşteri mai mici de TG au beneficii de pe urma unui regim asemănător regimului peşte - vegetarian. Acest regim foarte strict coboară de obicei nivelul colesterolului cu 15-20% iar nivelul TG cu 30-40% la hipertrigliceridemici. Un al doilea obiectiv major este de a scădea conţinutul organismului în grăsimi. Majoritatea hipertrigliceridemicilor prezintă ameliorări substanţiale când pierd în greutate, iar un procent apreciabil se vindecă după ce slăbesc. În sfârşit, ar trebui impusă limitare la consumul de alcool la 1-2 pahare pe săptămână şi chiar numai acest lucru poate duce la rezolvarea problemei. Dacă nu se menţin nivele de Tg de 300 mg/dl sau mai mici, atunci la mulţi pacienţi se poate introduce exerciţiul fizic sau medicamente.

Efortul fizic

Nivelele de TG se reduc chiar şi după o singură şedinţă de efort fizic, demonstrându-se că efortul fizic creşte activitatea lipoprotein lipazei. Eficienţa exerciţiilor aerobice în hipertrigliceridemiile uşoare şi medii a fost demonstrată în mod repetat, iar efortul fizic promovează în mare măsură

slăbitul în greutate. Scopul programului ar fi 45 minute de exercițiu submaximal 5 zile în fiecare săptămână. Tipul, durata și intensitatea exercițiilor aerobice trebuie explicate clar de medic pentru promovarea complianței.

Medicamente

Clasa de medicamente a fibraților (vezi Tabelul 61-5) crește activitatea lipoprotein lipazei și poate avea efecte foarte bune în hipertrigliceridemicii severi care necesită tratament medicamentos. Fibrații sunt cei mai eficienți pentru bolnavii cu disbetalipoproteinemii și la alții cu nivele înalte de VLDL, reflectate în nivele mari ale colesterolului total (500 - 1000 mg/dl) ca și nivele mari ale trigliceridelor (1000-10000 mg/dl). Când hipertrigliceridemia se datorează în primul rând chilomicronemiei iar colesterolul este puțin crescut (250 - 500 mg/dl), fibrații sunt mai puțin eficienți decât restricția de grăsimi alimentare. Folosirea niacinei în hipertrigliceridemia moderată (500 - 1000 mg/dl) poate da rezultate, dar necesită răbdare atât din partea medicului cât și din partea pacientului. Doza de început este 100 mg de 3 ori pe zi după mese, cu creștere foarte lentă până la 1,5 - 4,5 g/zi. Utilizatorul trebuie să cunoască bine efectele secundare ale niacinei, a semnificației lor și a posibilităților de control. Uleiul de pește scade sinteza hepatică de VLDL și este des utilizat, dar este încă experimental în tratamentul hipertrigliceridemiei. Doza minimă eficace este de 12-16 g/zi (4 g la fiecare masă și la culcare), iar nivelul TG scade cu 40% în hipertrigliceridemia moderată spre severă (500 - 1500 mg/dl).

Fibrații și uleiurile de pește pot crește nivelul LDL în timp ce scad pe cel al VLDL și chilomicronilor. Uneori, nivelul LDL crește peste 160 mg/dl (vezi Tabelul 61-2), și acest efect nedorit trebuie comparat cu câștigul potențial.

CREȘTEREA LDL

Hipercolesterolemia poligenică

Nivelul de colesterol al unui individ este, în medie, intermediar între cele ale părinților săi. Aproape 60 - 70% din colesterolul sau LDL ale pacientului este, în consecință, determinat genetic, la restul contribuind vârsta, sexul, dieta, și alți factori. Natura acestor efecte genetice este necunoscută. Subiecții care se află în domeniul superior al distribuției normale au un risc crescut de boală vasculară coronariană, jumătatea superioară contribuind cu 80% din afecțiunile coronariene. Cei ce se găsesc în sfertul superior sunt considerați în general candidați pentru regim sau chiar tratament medicamentos.

Hipercolesterolemia monogenică familială

Aproximativ 1 din 500 americani are o tulburare monogenică care produce o anomalie a receptorului B, E (vezi Fig. 61 - 1). Indivizii afectați prezintă în medie jumătate din numărul normal de receptori, atunci când fibroblaștii lor sunt crescuți în culturi de țesut. În consecință, au nivele ale colesterolului normal în jur de 370 mg/dl și mai mult decât dublul concentrației medii de LDL. Creșterea LDL se manifestă din primul an de viață și se asociază cu arc corneal, xantoame ale tendonului ahilian și extensoare ale mâinii și un risc de suferință coronariană cam de 25% mai mare decât rudele neafectate. Bărbații heterozigoți au 50% șanse să facă infarct miocardic la 50 ani, iar același risc la femei este de 10-20%. Homozigoții sau heterozigoții cu două alele anormale (heterozigoți compuși) au nivele de colesterol de 650 - 1000 mg/dl, xantomatoză severă și mor de obicei până în vârsta de 30 de ani de boli cardiovasculare.

TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI

Principii generale

Principiile generale ale tratamentului hipercolesterolemiei sunt aceleași cu cele definite pentru tratamentul hipertrigliceridemiei și se găsesc în Tabelul 61 - 3.

Dieta

Limitarea aportului alimentar de grăsimi saturate este elementul principal în regimurile de scădere atât a colesterolului, cât și a TG. Deseori se înlocuiesc grăsimile saturate cu glucide, dar regimurile foarte bogate în glucide pot crește TG și scădea HDL. Grăsimile mononesaturate se pot dovedi substituenți mai buni pentru grăsimile saturate. Scăderea colesterolului alimentar are un efect suplimentar de scădere a LDL mic. În practică, dieta optimă se apropie de regimul pește - vegetarian utilizat pentru determinarea sensibilității la dietă (vezi Tabelul 61-4). Pacientul hipercolesterolemic obișnuit își scade colesterolul total cu aproximativ 12% (între 0 și 40%) cu acest regim. Când cei care răspund la tratament prezintă eșec secundar, de regulă este vorba de necomplianță. Aceasta poate fi identificată rugând pacienții să completeze un jurnal cu dieta pe 7 zile și urmărindu-l apoi împreună cu ei. Pacienții care călătoresc mult și mănâncă des la restaurant au cele mai mari dificultăți în urmărirea prescripțiilor dietetice. Când s-au făcut studii pe grupuri mari de populație, cele mai multe regimuri de scădere a colesterolului au fost dezamăgitoare, cu scăderi medii ale colesterolului de aproximativ 5%.

Efortul fizic

Deși atleții antrenați la efort de durată au nivele de LDL cu 10% mai mici decât media, antrenamentul de anduranță nu este eficace în scăderea concentrațiilor LDL. Așa cum s-a spus mai sus, efectele efortului fizic la hipertrigliceridemiei sunt mult mai substanțiale.

Medicamente

Mai multe consideraţii guvernează alegerea medicamentelor pentru hipercolesterolemicii necontrolaţi prin regim. Medicamentele sunt prescrise de obicei ani sau zeci de ani, iar majoritatea sunt destul de scumpe. Curba risc - beneficiu trebuie stabilită cu grijă pentru că orice efect morbid sau mortal poate înlătura câştigurile potenţiale modeste. Efectele secundare deranjante limitează complianţa pentru unele medicamente. Numai câteva din ele s-au dovedit a prelungi viaţa, iar acest lucru a fost dovedit numai la bărbaţi de vârstă mijlocie.

Răşinile (vezi Tabelul 61 - 5) sunt sigure şi eficiente şi sunt singurii agenţi potriviţi la copii. Doza de început este de 2 linguri sau unităţi de măsură înainte de masa de seară; această doză este suficientă la mulţi hipercolesterolemici uşori, iar mai mult de 6 unităţi - doza pe zi rareori merită costul şi inconvenientele. Un castron mare de tărâţe de grâu sau porumb poate preveni constipaţia în cursul tratamentului cu răşini, dar unii pacienţi se simt balonaţi. Răşinile sunt contraindicate în hipertrigliceridemii, nivelul TG trebuie redus sub 300 mg/dl înainte de administrarea răşinilor în hiperlipidemii mixte sau combinate.

Niacina este utilă la pacienţii cu LDL crescute, dar se aplică aceleaşi precauţii ca pentru utilizarea niacinei în hipertrigliceridemie. Medicamentul poate duce la ficat gras şi ciroză hepatică, iar siguranţa utilizării pe termen lung nu a fost încă stabilită. Lovastatin, provastatin, simvastatin şi fluvastatin constituie o clasă de medicamente care inhibă competitiv hidroximetil glutaril coenzima A (HMG - CaA) reductaza, enzima răspunzătoare de ritmul biosintezei de colesterol. Această inhibiţie duce la creşterea numărului de receptori B, E hepatici, iar HDL scad cu în medie 30%. Inhibitorii de reductază se recomandă hipercolesterolemicilor de orice vârstă care au boală coronariană stabilită şi pentru alţi adulţi cu hipercolesterolemie moderat severă (LDL > 190 mg/dl). Aceste medicamente sunt scumpe, dar sunt bine tolerate, iar complianţa este foarte bună. Utilizate în combinaţii cu niacină, fibraţi, sau ciclosporină pot duce la miozită şi chiar rabdomiozită. Inhibitorii de reductază ocupă un rol unic în tratamentul primar şi secundar al afecţiunilor coronariene. A fost demonstrat că previne infarctul miocardic şi chirurgia CABG şi că prelungesc viaţa.

Fibraţii nu sunt aprobaţi pentru tratamentul hipercolesterolemiei simple. Tipic ei scad nivelul LDL cu numai 8-10%, dar pot duce la răspunsuri dramatice la unii pacienţi. Mulţi pacienţi, mai ales cei cu hipercolesterolemia familială heterozigotică, necesită 2-3 medicamente diferite pentru a se ajunge la controlare. Combinaţiile răşini plus niacină plus lovastatin sau răşini plus fibraţi au fost utilizate pe scară largă. Răşinile sau inhibitorii de reductază plus ulei de peşte sunt de asemenea eficiente în tratamentul hiperlipidemiile mixte. Homozigoţii cu hipercolesterolemia familială monogenică răspund slab la dietă şi tratament medicamentos şi constituie candidaţi pentru transplant hepatic. În sfârşit, suplimentul de estrogeni după menopauză poate scădea semnificativ nivelul LDL în timp ce creşte HDL.

Lipidele şi bolile vasculare

Studiile prospective din ultimul deceniu au arătat că regimul alimentar de scădere a colesterolului, medicamentele sau chirurgia scad riscul de apariţie sau evoluţie a afecţiunilor coronariene. În general, o scădere cu 1% a LDL - colesterolului se asociază în mare cu 2% reducere evenimente acute coronariene. Studiile arteriografice au arătat regresii mici, dar convingătoare, a leziunilor arteriale. Odată cu utilizarea unor inhibitori de reductază din ce în ce mai puternici, nivelele LDL - colesterolului au scăzut cu până la 35%, iar mortalitatea la bărbaţii cu afecţiuni coronariene a scăzut cu 30%. De aceea, puţini experţi pun la îndoială oportunitatea tratamentului dislipidemiilor la bărbaţi şi femeile tinere care au afectări vasculare coronariene sau periferice sau la pacienţi mai în vârstă cu creşteri ale LDL moderat- severe.

Există încă o dezbatere considerabilă asupra relaţiei cost - efect al screeningului populaţiei generale pentru tulburări ale lipidelor şi al tratamentului indivizilor identificaţi cu nivele mari ale colesterolului. Domeniile de referinţă stabilite de către Programul Naţional de Educaţie asupra Colesterolului, conduc la concluzia că 27% din americanii adulţi au "colesterol crescut" iar 30% ca având valori la "limita superioară". Intr-adevăr, aproape jumătate din femeile postmenopauzice au nivele ale colesterolului total şi LDL - colesterolului mai mari decât 240 mg/dl şi respectiv 160 mg/dl. S-a estimat că aproximativ 100.000 de persoane trebuie tratate anual pentru a preveni 70 decese prin boli vasculare.

Cu toate acestea, există un acord general că mâncarea cu grăsimi mai puţin saturate şi colesterol şi adoptarea unor obiceiuri de dietă şi de exerciţiu fizic pentru reducerea obezităţii vor aduce beneficii sănătăţii majorităţii oamenilor. Datele preliminare sugerează o scădere semnificativă a nivelelor de colesterol la americani în ultimul deceniu, iar incidenţa bolilor vasculare scade de aproape 3 decenii. Aceste efecte de sănătate publică probabil vor avea un impact mult mai mare decât intervenţiile medicale.

BIBLIOGRAFIE

Brown MS, Goldstein JL: Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinimias. *In* Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds.): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York, Pergamon Press, 1991.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993; 264: 3015-23.

62

Tulburări ale metalelor şi ale metaloproteinelor

BOALA WILSON

Boala Wilson sau degenerescenţă hepatolenticulară, este o boală autozomal recesivă care afectează 1-3 / 100.000 din populaţia generală. Se datorează excreţiei deficitare hepatice de cupru. Consecinţa constă în leziuni induse de cupru în mai multe organe, mai ales ficat şi creier.

Metabolismul normal al cuprului

Cuprul este un oligoelement esenţial. Organele necavitare (mai ales ficatul), nucile, fructele de mare şi seminţele constituie surse bogate alimentare. Oamenii ingerează 1-3 mg/zi. Spre deosebire de fier, absorbţia nu pare să fie controlată în mod riguros. Absorbţia cuprului poate fi redusă de zinc. Zincul induce producţia de proteină metalotioneină bogată în cisteină , care reţine cuprul în celulele mucoasei intestinale. Cuprul astfel legat este slab absorbit şi se pierde odată cu turnoverul celular. Albuminele şi alte proteine transportă cuprul de la intestin la ficat, care reţine aproape tot cuprul absorbit. Cuprul poate fi depozitat în ficat, legat în parte de metalotioneină; poate fi secretat în plasmă legat de ceruloplasmină, care transportă 80% din cuprul plasmatic; sau poate fi excretat în bilă, poate legat de fragmente de ceruloplasmină. Cuprul este esenţial pentru mai multe sisteme enzimatice, inclusiv superoxid dismutaza, care detoxifică radicalii liberi.

Dozele mari de cupru consumate accidental sau intenţional pot produce hemoliza severă şi insuficienţă acută hepatică şi renală.

Patogenie

Defectul genetic răspunzător de excreţia deficientă de cupru în boala Wilson este localizat pe cromozomul 13, iar produsul genei se crede că este un transportor transmembranar de cupru. Excreţia biliară de cupru este scăzută, iar cuprul se acumulează încet în ficat. Semnele şi simptomele de insuficienţă hepatică nu apar înaintea vârstei de 6 ani, dar două treimi din pacienţi au disfuncţie hepatică şi/sau cerebrală între 8 şi 20 de ani. S-a descris întârziere a simptomelor până la 60 de ani.

Disfuncţia de organ pare să rezulte din inflamaţia şi distrucţia hepatică condusă de cupru sau din eliberarea anormală de cupru din ficat în circulaţie, cu efecte toxice pe multe organe extrahepatice. Suferinţa hepatică indusă de cupru poate lua aspectul de hepatită acută virală, hepatită cronică activă sau ciroză postnecrotică. Când eliberarea de cupru din ficat este bruscă sau masivă, se produce o anemie hemolitică Coomb's negativă tranzitorie. Eliberarea prelungită de cupru nelegat de ceruloplasmină produce distrucţie a ganglionilor bazali şi, în unele situaţii, a cortexului cerebral. Simptomele cele mai importante sunt tremur, rigiditate musculară, şi poziţii distonice. Leziunile renale pot să ia forma de litiază renală când disfuncţia tubulară renală produce hipercalciurie, iar unii pacienţi dezvoltă simptomul Fanconi, cu aminoacidurie, glucozurie şi rahitism. Depunerea de cupru în periferia corneei produce depozite galben-maronii spre verde aproape patognomonice denumite inelele Kaiser-Fleischer.

Diagnostic

Nici-un test de laborator nu este diagnostic, dar rezultatele complementare a două sau mai multe teste (Tabelul 62-1) pot fi de ajutor. Materialul bioptic hepatic trebuie evaluat în conţinut de cupru, care este mai mare la începutul bolii şi mai puţin crescut în continuare. Nivelul seric de ceruloplasmină este scăzut în 95% din cazuri, dar nu nivelurile joase sunt cauza bolii Wilson. Niveluri înalte hepatice de cupru apar şi în alte boli, ca de exemplu ciroza biliară primitivă. Pot apare confuzii datorită faptului că ceruloplasmina este un reactant de fază acută care este crescută în sarcină sau la administrare de estrogeni; în aceste cazuri, pot apare niveluri aparent normale de ceruloplasmină în boala Wilson. Nivelurile cuprului total din ser pot fi scăzute, dar pot depăşi valorile normale. Excreţia urinară de cupru este aproape întotdeauna mărită , reflectând utilizarea unei căi secundare de excreţie. În ultimă instanţă, combinaţia de teste de laborator împreună cu un aspect clinic semnificativ conduce la un diagnostic sigur.

Tratament

D-penicilamina în doze tipice de 500 mg de două ori pe zi poate creşte excreţia de cupru de la 1500 µg până la 3000 µg/zi. Aproximativ 5-10% din pacienţi dezvoltă efecte secundare severe la penicilamină (rash, febră, limfadenopatie, citopenii, lupus eritematos, sindrom Goodpasture şi sindrom

TABELUL 62-1 Testele de diagnostic al bolii Wilson

Test	Niveluri normale	Niveluri în boala Wilson
Conţinutul hepatic de Cu (μgCu/g substanţă uscată)	10-50	100-2000
Ceruloplasmină serică (mg/dl)	20-45	0-20
Cupru seric (μg/dl)	70-160	25-70
Cupru urinar (μg/zi)	3-35	100-1000

nefrotic. Recent s-a demonstrat eficacitatea clinică a zincului, care stimulează sinteza de metaltioneină şi scade absorbţia de cupru, la doze de 50 mg de trei ori pe zi. Trietilen tetramina (trientină) a fost folosită ca agent chelator alternativ sigur, dar nu a fost în mod constant disponibilă. Insuficienţa hepatică fulminantă sau progresivă a fost tratată cu succes cu transplant hepatic. Tratamentul în orice mod poate prelungi viaţa şi să întrerupă deteriorarea cerebrală sau a funcţiei hepatice.

HEMOCROMATOZA

Hemocromatoza este o tulburare caracterizată de stocarea excesivă de fier în organism care provoacă disfuncţii organice multiple. Starea poate rezulta din ingestia excesivă de fier sau din transfuzii multiple. Acest capitol, totuşi, se ocupă de hemocromatoza ereditară. Această boală autozomal recesivă este purtată de 5-10% din albi iar 1 din fiecare 200-400 indivizi este homozigotic. Hemocromatoza este de 10 ori mai rară la populaţia de culoare şi rară la asiatici.

Metabolismul normal al fierului

Corpul unui adult normal conţine aproximativ 4 g fier. Mai mult de jumătate se găseşte în hemoglobină iar aproximativ 15% în mioglobină, enzimele hem şi nonhem. Rezerva de fier este în mod normal aproximativ 1 g. Majoritatea (70%) este stocată în feritină, o formă de stocare uşor disponibilă, iar restul sub formă de hemosiderină, un produs de degradare sub acţiunea enzimelor lizozomale ale feritinei.

TABELUL 62-2 Indicii normali ai fierului şi în hemocromatoza simptomatică

Index	Normal	Hemocromatoză
Fier plasmatic (μg/dl)	50-150	180-300
Capacitatea totală de legare a fierului (μg/dl)	250-375	200-300
Saturaţia procentuală a transferinei	20-40	80-100
Feritina serică (ng/ml)	10-200	900-6000
Fier urinar după 0,5 g desferioxamină	0-2	9-23
Fierul hepatic (μg/100mg substanţă uscată)	30-140	600-1800

Bărbaţii pierd aproape 1 mg fier zilnic, majoritatea prin tractul gastrointestinal. Femeile pierd mai mult, aproape 1,4 mg zilnic, din cauza menstruaţiei. O mie de miligrame de fier sunt necesare suplimentar pentru fiecare sarcină. Dietele vestice conţin cam 6 mg de fier la fiecare 1000 kcal, iar absorbţia are loc în duoden şi în jumătatea superioară a jejunului. În mod normal se absorb 1-1,4 mg/zi fier ce se pierd zilnic şi se poate creşte absorbţia când este necesar la 3-4 mg zilnic cu o dietă nesuplimentată. Nu se cunoaşte cum determină celulele mucoasei intestinale dacă să transporte fierul în circulaţia mezenterică sau să îl stocheze ca feritină, care să fie eliminată împreună cu celula prin turnover. Este posibil ca celula să răspundă funcţie de disponibilitatea fierului circulant legat de transferitină.

Transportul fierului în circulaţie se face legat de transferină, o proteină mare de origine hepatică, a cărei sinteză este stimulată de deficitul de fier. Sinteza transferinei este scăzută de citokinele eliberate în condiţii de necroză celulară, inflamaţii sau neoplazii. Când depozitele de fier sunt normale, concentraţia fierului plasmatic este cel puţin 50 μg/dl iar transferina este saturată 20-40% (tabelul 62-2). Transferina eliberează fierul numai după legarea de receptori specifici de pe membrana celulelor care proliferează, se diferenţiază sau a celulelor hematopoietice. Există aproape un milion de astfel de receptori pe un normoblast, în timp ce hematia matură nu are nici unul.

Patogenia hemocromatozei ereditare

Gena hemocromatozei se găseşte pe cromozomul 6, strâns legată de locusul antigenului leucocitar uman (HLA). Produsul genei anormale nu a fost identificat, dar nu este nici o feritină mutantă, nici o transferină mutantă. Ar putea fi o proteină de legare a fierului membranară sau citosolică. Homozigoţii afectaţi absorb aproximativ 3 mg sau de 2-3 ori mai mult fier decât normal pe zi, ceea ce poate creşte depozitele de fier ale organismului cu aproximativ 7 g pe deceniu. Majoritatea pacienţilor fac 40-60 ani înainte ca simptomele să apară, deci să acumuleze 20-40 g de surplus de fier. Homozigoţii sunt bineînţeles egal distribuiţi între bărbaţi şi femei, dar bărbaţii sunt de 10 ori mai expuşi să dezvolte insuficienţă de organ, poate din cauza absenţei menstrei şi a consumului mai mare de alcool.

Alcoolul poate mobiliza fierul depozitat în feritina tisulară, iar acest fier este capabil să genereze radicali liberi (hidroxid şi feril) care produc peroxidarea lipidelor şi leziuni celulare. Mai mult, chiar în absenţa leziunilor celulare parenchimatoase, fierul tisular, la fel ca şi alcoolul, stimulează direct producţia de colagen şi fibroză. Un ficat fibrotic din orice cauză poate dezvolta un carcinom hepatocelular.

Caractere clinice şi patologie

Copiii pot fi afectaţi, dar cei mai mulţi pacienţi simptomatici au peste 40 de ani. La mai mult de 80% sunt prezente letargii, slăbiciuni şi simptome sistemice nespecifice. Pielea are un conţinut de 5 ori mai mare de fier şi poate avea aspect bronzat, până la gri-ardezie de la producţia excesivă de melanină şi pigmentaţia cu hemosiderină. Ficatul poate fi

mărit şi ferm, iar în stadiile primare ale bolii sunt caracteristice valori mari ale transaminazelor. În absența alcoolismului, fibroza nu apare până când conținutul de fier depăşeşte 2,2 % din greutatea uscată a ficatului. Biopsia evidențiază o cantitate considerabilă de hemosiderină în hepatocite şi epiteliul ductelor biliare şi o absență diagnostică a încărcării cu fier a celulelor Kupffer. În boala avansată, pot apare semne de ciroză, dar hipertensiunea portală şi ascita sunt mai puțin frecvente decât în ciroza alcoolică.

Depozitele de hemosiderină pot fi identificate în insulele pancreatice, cu fierul localizat în celulele beta producătoare de insulină. Sunt cruțate celulele alfa şi celulele exocrine. Insulinopenia produce de obicei diabet zaharat în hemosideroza familială, dar poate fi vorba de o rezistență la insulina secundară cirozei hepatice. Este frecventă atrofia gonadelor la bărbați şi femei datorită hipogonadotropismului pituitar. Simptomele sunt libidou scăzut, amenoree, impotență şi rărirea părului axilar şi pubian. Spre deosebire de ciroza alcoolică, producția excesivă de estrogeni şi ginecomastia sunt rare.

Anomaliile cardiace pot da primele manifestări clinice ale bolii. Hemosiderina se acumulează atât în celulele miocardice cât şi în celulele interstițiale, cu afectarea mai mică a țesutului de conducere şi a nodului sinoatrial. Poate apare necroza celulelor miocardice şi fibroza. Forma clinic predominantă este cardiomiopatia dilatativă, frecvent cu ectopie ventriculară. În sfârşit, la 45% din pacienți apar artralgii şi semne de suferință degenerativă articulară. Pot apare condrocalcinoză şi uneori, pseudogută. Mecanismul este necunoscut, deşi s-au făcut speculații cum că fierul inhibă pirofosfataza, prin aceasta crescând cantitatea de cristale de pirofosfat.

Diagnostic

Având în vedere prevalența înaltă a hemocromatozei hereditare homozigotice şi prețul tratamentului insuficienței diferitelor organe, s-a arătat că screeningul populației generale pentru această boală este cost eficientă. Testarea ar trebui să cuprindă măsurarea sideremiei şi a capacității de legare a fierului, cu calcularea saturației procentuale, a saturației transferinei (vezi tabelul 62-2). Saturații de 50% la femei şi 60% la bărbați trebuie să conducă la măsurarea concentrației feritinei. Dacă feritina este de două ori mai mare decât normalul, trebuie făcută o biopsie hepatică pentru cuantificarea fierului hepatic şi evaluarea gradului de fibroză sau a cirozei. Chiar dacă feritina este normală, starea de homozigot nu poate fi exclusă, recomandându-se retestarea la interval de fiecare 2 ani. Ca alternativă, la pacienții cu saturații mari ale transferinei şi feritine normale, medicul poate alege să recomande flebotomie la interval de 3 luni.

Tratament şi prognostic

Depleția inițială de fier se realizează prin extragerea a 500 ml sânge odată sau de două ori pe săptămână până apare o anemie microcitară şi feritina serică scade sub valorile minime normale. Fiecare cantitate de sânge înlătură doar 200-250 mg fier, deci sunt necesari cel puțin 2-3 ani de flebotomii săptămânale. Flebotomia de întreținere pe viață, la fiecare 2-6 luni, este începută din acest punct, utilizând nivelul feritinei serice ca ghid terapeutic.

Depistarea şi tratamentul precoce previn consecințele morbide ale hemocromatozei. Pacienții simptomatici netratați au o supraviețuire la 5 ani de 20%. Chiar şi în caz de ciroză, flebotomia poate creşte supraviețuirea la 10 ani la 75%. Insuficiența cardiacă se poate ameliora, dar se poate agrava în ciuda depleției de fier. Hipogonadismul nu este corectat de flebotomie, iar diabetul se poate ameliora dar rareori dispare.

PORFIRIILE

Porfiriile sunt boli cauzate de deficiențe parțiale ale uneia din cele 8 enzime implicate în sinteza hemului (Fig. 62-1). O formă diferită de porfirie se asociază cu 6 din cele 8 enzime. Simptomele porfiriilor includ tulburări neuroviscerale şi/sau fotosensibilitate şi sunt cauzate de acumularea anormală de intermediari ai sintezei hemului. Transmiterea poate fi autozomal recesivă sau dominantă, iar factorii extrinseci determină de obicei dacă deficitul enzimatic devine clinic manifest. Acest capitol discută cele trei variante cele mai frecvente de porfirie, care prezintă caracterele clinice şi biochimice cardinale (Tabel 62-3).

Porfiria acută intermitentă (AIP)

Porfiria acută intermitentă este o tulburare autosomal dominantă, iar activitatea enzimei implicate, porfobilinogen (PBG) deaminaza (vezi Fig. 62-1) este aproape întotdeauna ≤50% din normal. Majoritatea subiecților cu defectul moştenit (~90%) nu dezvoltă niciodată simptome de porfirie. Atacurile sunt precipitate la minoritate de stimuli externi asupra sintezei hepatice a hemului, mai ales medicamente care induc citocromul mitocondrial P-450.

Fluxul de intermediari prin calea de sinteză a hemului este de obicei la un nivel la care substraturile pentru enzime sunt procesate în ciuda activității enzimatice reduse. Punctul de limitare a ritmului, care controlează şuvoiul de intermediari în biosinteza hepatică a hemului este enzima inductibilă acid δ-aminolevulinic (ALA) sintetaza (vezi Fig 62-1). În toate formele de porfirie, inclusiv AIP, această enzimă funcționează normal. Când deficitele apar dincolo de sinteza ALA, este posibil ca ALA sintetaza să fie indusă iar ALA să fie produs în exces, ducând în consecință la o serie de reacții. În AIP, defectul apare la al treilea pas enzimatic (vezi Fig. 62-1), deci se acumulează atât ALA cât şi PBG (vezi tabelul 62-3).

Se crede că simptomele în AIP se datorează în mare măsură, dacă nu în totalitate, disfuncției sistemului nervos central sau periferic. Există două teorii de cauzalitate, ambele nedovedite. Una stipulează că însăşi ALA este neurotoxic. O a doua teorie sugerează că producția scăzută hepatică de hem afectează metabolismul unui neurotransmițător critic sau a precursorului acestuia.

Simptomele în AIP se găsesc în Tabelul 62-3. Durerea abdominală, uneori în mod greşit provocând o intervenție chirurgicală, apare la mai mult de 90% din atacurile acute. Fiind însoțită de greață, vărsături şi tranzit intestinal anormal, se suspicionează în primul rând o patologie gastrointestinală.

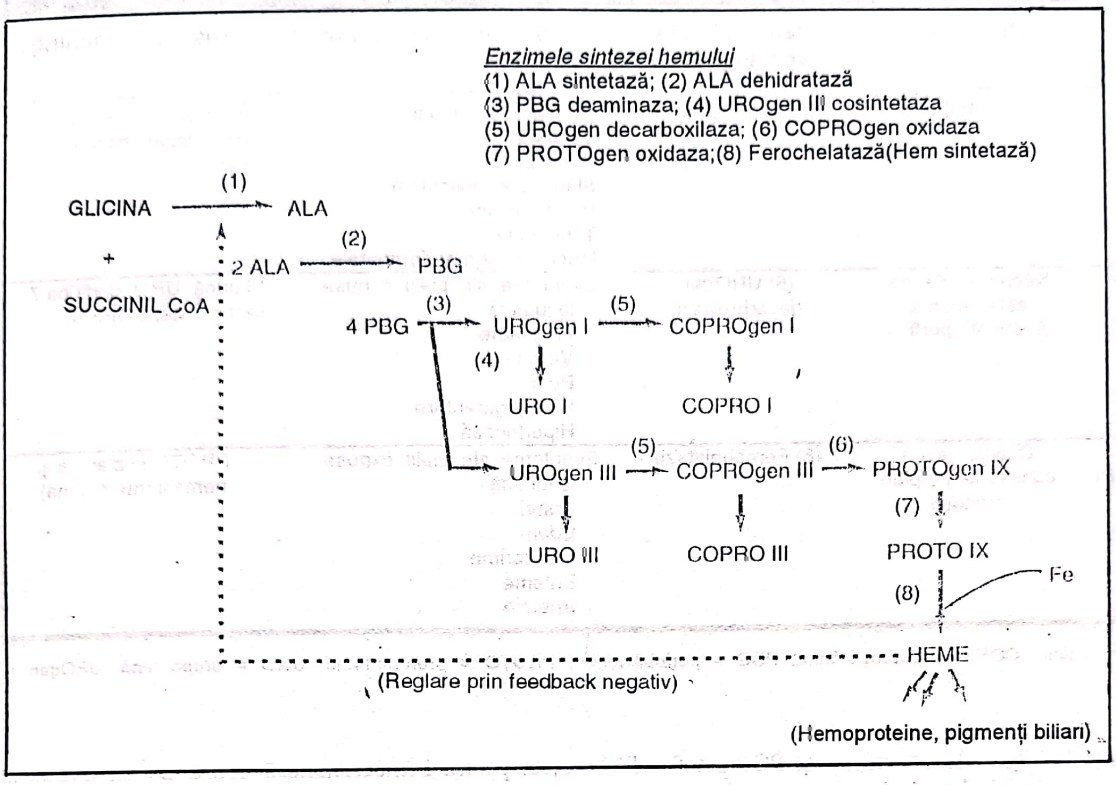


Figura 62-1
Calea biosintezei hemului. ALA = acid δ-aminolevulinic; COPRO =coproporfirină; PBG = porfobilinogen; PROTO = protoporfirină; URO = uroporfirină (adaptată din Bissel DM; Porfiria. În Wyngaarden JB, Smith LH Jr [eds.] Cecil Textbox of Medicine. 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 1183.)

Simptomele hiperactivităţii simpatice, ca tahicardia şi hipertensiunea pot fi pronunţate. Hipertensiunea poate deveni susţinută. Neuropatia, care apare la 60% din cazuri, se poate manifesta ca slăbiciune musculară, implicând chiar şi nervii cranieni, cu paralizie respiratorie şi moarte. Simptomele psihice proeminente, ca anxietate, paranoia şi depresie pot duce la diagnosticul fals de tulburare afectivă primară. Nu rare sunt convulsiile, mai ales însoţite de sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) şi de hiponatremie.

AIP apare rar înainte de pubertate , hormonii sexuali putând precipita atacurile. O serie de medicamente pot face acelaşi lucru, o listă parţială existând în Tabelul 62-4. Posturile şi regimurile alimentare cu restricţii de calorii pot provoca atacuri. În unele cazuri, atacurile au fost provocate de stres, infecţii şi alte boli şi chiar de intervenţii chirurgicale cu anestezie locală.

Tratamentul AIP este în mare măsură preventiv. Pacienţii trebuie să evite alcoolul, medicamentele periculoase, dietele hipocalorice şi alţi factori precipitanţi. Analgeticele narcotice sunt sigure şi eficace în cursul atacurilor. În mod tradiţional se asigură cel puţin 300 g/zi glucide alimentare. Perfuziile intravenoase cu hemin, un derivat al hemului obţinut din hematii, inhibă ALA sintetaza şi scade producţia de ALA şi PBG. Acest tratament, utilizat de aproape două decenii, are o eficacitate probabil modestă. Blocanţii β adrenergici tratează eficient hipertensiunea şi tahicardia.

Porfiria cutanea tarda (PCT)

Au fost identificate câteva mii de cazuri de PCT, dar nu sunt disponibile date exacte de prevalenţă. Enzima afectată este uroporfirinogen (UROgen) decarboxilaza, care face parte din pasul 5 al biosintezei hemului (vezi Fig. 62-1). Principalele porfirine care se acumulează în plasmă sunt uroporfirina, care se găseşte în spatele blocului enzimatic parţial şi porfirina 7 – carboxilată, primul produs al acţiunii secvenţiale a enzimei asupra uroporfirinei. UROgen şi porfirina 7 – carboxilată produc fotosensibilitatea în PCT.

Fotosensibilitatea cutanată apare la toţi cei cu porfirie, cu excepţia celor cu blocuri înaintea sintezei de porfirină, adică AIP şi deficienţa ALA – dehidratazei (vezi Fig. 62-1). Majoritatea porfirinelor absorb lumină la lungimea de undă de 400 nm şi apoi eliberează radicali liberi de oxigen eliberatori de energie, care sunt deosebit de agresivi asupra membranelor lipidice.

PCT debutează de obicei la vârsta adultă cu semnele şi simptomele ce se găsesc în Tabelul 62-3. La cei cu boala familială, factorii care induc sinteza hemului sunt cei discutaţi pentru AIP. Există dovezi substanţiale asupra

TABELUL 62-3 Cele mai frecvente trei porfirii

Tulburare	Prevalența	Enzime afectate (vezi Fig. 62-1)	Semne şi simptome	Test de screening
Porfiria acută intermitentă (AIP)	5-10/100.000	(3) PBG deaminază	Durere abdominală Vărsături Constipație Slăbiciune musculară Hipertensiune Tahicardie Modificări comportamentale	În urină: ALA, PBG; PBD dezaminază în hematii.
Porfiria cutanea tarda (PCT)	Necunoscută, dar este cea mai frecventă porfirie	(5) UROgen decarboxilaza	Simptome ale pielii expuse la lumină Fragilitate Vezicule Bule Hiperpigmentare Hipertricoză	În urină: URO, porfirina 7 – carboxilată, COPRO
Protoporfiria eritroproteică (EPP)	Câteva cazuri cunoscute pe plan mondial	(8) Ferochelatază	Simptome ale pielii expuse la lumină Arsuri Edem Mâncărime Eriteme Anemie	PROTO în plasmă şi hematii (nu în urină)

ALA = acid δ-aminolevulinic; COPRO =coproporfirină; PBG = porfobilinogen; PROTO = protoporfirină; URO = uroporfirină; UROgen = uroporfirinogen

faptului că deficiența UROgen decarboxilazei şi PCT pot fi dobândite şi că formele dobândite de boală sunt mult mai frecvente decât cele ereditare. În majoritatea cazurilor necunoscute sunt implicate consumul moderat sau sever de alcool, estrogenii din contraceptivele orale şi suplimentele hormonale. Alte două asocieri merită amintite. Majoritatea pacienților au supraîncărcare cu fier şi cel puțin hemocromatoză uşoară. În plus, un număr de pacienți cu SIDA au PCT manifestă.

La fel ca în AIP, prevenirea atacurilor constituie punctul focal al managementului. Toxinele ambientale ca hidrocarburile clorurate, alcool, estrogeni şi alte medicamente (vezi Tabelul 62-4) trebuiesc identificate.

TABELUL 62-4 Câteva medicamente care precipită atacurile de porfiria acută intermitentă

Barbiturice
Clorpropamida
Danazol
Dapsona
Di-fenilhidantoin
Preparatele de ergotamină
Etanol
Glutetimidă
Griseofulvină
Meprobamat
Progestine
Antibiotice sulfonamide
Tolbutamid
Acid valproic

Flebotomia pentru hemocromatoză constituie un tratament eficient în PCT şi este aplicat pe scară largă (vezi mai sus). În cazurile refractare s-a folosit clorochină.

Protoporfiria eritropoietică (EPP)

Protoporfiria eritropoietică a fost descrisă la ceva mai mult de 300 de cazuri la nivel mondial. Spre deosebire de PCT, se manifestă tipic în copilărie. Enzima deficientă, ferochelataza, constituie al optulea şi ultimul pas în biosinteza hemului şi încorporează ionul feros în protoporfirină pentru a produce hemul. De vreme ce blocajul enzimatic în EPP este atât de tardiv, se acumulează cantități mari de protoporfirine în eritrocite, plasmă şi ficat. Protoporfirina nu apare în urină, nefiind solubilă în apă.

Leziunile cutanate în EPP apar aşa cum au fost descrise pentru PCT, iar semnele şi simptomele (vezi Tabelul 62-3) sunt similare cu cele din PCT, cu excepția veziculelor şi bulelor care sunt mai puțin frecvente. Evitarea expunerii la soare şi utilizarea de ecrane solare înalt protective (factor de protecție 26 şi mai mult) sunt măsurile primordiale în managementul bolii. Beta carotenul poate oferi de asemenea un grad de fotoprotecție. Anemia, care ar apare dacă sinteza de grupări hem ar fi serios limitată, nu este frecventă.

BIBLIOGRAFIE

Bothwell TH, Charlton RW, Motulsky AG: Hemochromatosis. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.Danks DM:Disorders of cooper transport. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.

7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

Deiss A: Wilson's disease. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Text-book of Medicine. 20th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Edwards CQ, Kushner JP: Screening for hemocromatosis. N Engl J Med 1993; 328:1616-20.

Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y: The porphirias. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

63

Tulburările metabolismului aminoacizilor

Există mai mult de 80 de anomalii recunoscute ale metabolismului aminoacizilor. Majoritatea au fost identificate prin detectarea unor cantităţi anormale de unul sau mai mulţi aminoacizi în urină. Rinichiul absoarbe în mod normal mai mult de 95% din aminoacizii filtraţi, dar saturarea mecanismelor de reabsorbţie de către nivelurile mari plasmatice sau modificările transportului pot produce aminoacidurie.

Tulburări individuale ale metabolismului aminoacizilor sunt rare. Multe sunt benigne, în timp ce altele se asociază cu convulsii, retardare mintală, întârzierea creşterii, nefropatii, ciroză hepatică şi alte disfuncţii organice (Tabelul 63-1). Cea mai cunoscută, pentru care sunt supuşi screeningului toţi nou – născuţii, este fenilcetonuria, care afectează doar 1 din 10.000 de naşteri. Medicii de adulţi vor întâlni cel mai probabil aminoacidurii secundare. În aceste cazuri, un medicament, o toxină sau un proces patologic afectează tubii proximali renali, producând aminoacidurie generalizată şi alte tulburări ale sindromului Fanconi.

Acest capitol tratează două tulburări ale metabolismului aminoacizilor care sunt foarte relevante pentru medicina adultului: homocistenemia şi cistinuria.

HOMOCISTENEMIA

În mod normal homocisteina nu este încorporată în proteinele umane, dar reprezintă un intermediar al metabolismului metioninei. De exemplu, este produs când metionina donează o grupare metil într-o reacţie care produce cisteină. Homocisteina astfel produsă este metabolizată în una din trei reacţii (Fig. 63-1). Enzima metionin – sintetază, care necesită metil cobalamină (vitamina B_{12}) şi folaţi, catalizează conversia la metionină (vezi Fig. 63-1). O altă enzimă, cistationina beta – sintetaza, care a legat strâns pirodoxal fosfatul (vitamina B_6) catalizează condensarea serinei cu homocisteina pentru a produce cistationina. În a treia reacţie, catalizată de betain homocistein metil transferază, betaina produsă din colină donează o grupare metil pentru a transforma din nou homocisteina în metionină.

Forma prototip de homocisteinemie (şi homocisteinurie) este o boală genetică rară, deficienţa cistation beta sintetazei. Homozigoţii acestei tulburări autosomal recesive pot avea cristalin ectopic, osteoporoză severă şi retard mintal. Totuşi mai izbitoare este predispoziţia lor la evenimente tromboembolice arteriale şi venoase şi arterioscleroză. Aceasta din urmă se caracterizează prin îngroşarea marcată fibroasă a intimei vasculare cu absenţa notabilă a depozitelor de lipide. Se crede că nivelul plasmatic crescut de homocisteină ar afecta funcţia plachetară, ar produce leziuni endoteliale, ar activa factorii de coagulare sau ar reduce activitatea anticoagulanţilor naturali. Nu se ştie dacă predomină unul din aceste mecanisme. Homocisteinemia răspunde în multe cazuri la administrarea de piridoxină (vezi Fig. 63-1).

Există un interes considerabil actual acordat posibilităţii ca formele uşoare de homocisteinemie să fie mult mai frecvente şi să contribuie la afecţiunile vasculare arteriale coronariene şi periferice ale populaţiei generale. Un număr mare de studii de caz şi de masă au arătat niveluri crescute de homocisteină la pacienţii cu accident vascular cerebral, stenoză carotidiană şi infarct miocardic. De vreme ce deficitul de acid folic este probabil cea mai răspândită avitaminoză în ţările dezvoltate şi de vreme ce acidul folic, vitamina B_{12} şi vitamina B_6 pot scade nivelul homocisteinei (vezi Fig. 63-1), perspectivele de intervenţii folosind vitamine sunt foarte atrăgătoare. Totuşi este necesară cercetarea în continuare pentru a dovedi eficacitatea şi valida legătura homocisteinemie – ateroscleroză.

CISTINURIA

Prevalenţa totală a cistinuriei homozigotice este aproximativ 1 la 7.000, făcând-o una din cele mai frecvente tulburări genetice. Gena afectată codifică o proteină transportor de 633 amino-acizi, care este intens exprimată în rinichi şi intestin. Acest transportor, o glicoproteină membranară, mediază absorbţia cistinei, argininei, ornitinei, lisinei şi a unor aminoacizi neutri.

Aminoacizii dibazici sunt foarte solubili, dar cisteina este cel mai insolubil dintre toţi aminoacizii. Atunci când concentraţiile urinare de cistină depăşesc 300 mg/l, apar cristale hexagonale distinctive şi pot fi găsite de obicei în prima probă de urină după mers pe jos. Testul cianură – nitroprusiat este larg utilizat pentru confirmarea cistinuriei. Sumarele de urină cantitative, nenecesare atunci când se găsesc cristale hexagonale tipice, arată excreţia a mai mult de 250 mg de cistină pe gram de creatinină. Excreţia normală este de mai puţin de 20 mg.

Calculii de cistină se formează cu uşurinţă în urina acidă. Sunt de culoare galben – maronie, în contrast cu culoarea neagră a mult mai multor calculi de oxalat de calciu. Sunt radioopaci şi pot forma calculi coraliformi. Toţi calculii renali trebuie analizaţi chimic deoarece calculii iniţializaţi de cristalizarea cistinei au frecvent compoziţie mixtă, iar cistina poate să nu predomine.

TABELUL 63-1 Exemple de tulburări ale metabolismului aminoacizilor

Tulburare	Aminoacid	Procesul afectat	Caractere chimice
Fenilcetonuria	Fenilanalina	Fenilanalin oxigenaza	Retard mental dacă nu se tratează
Hipertirozinemia	Tirozină	Fumariloacetoacetat hidrolază	Ciroză hepatică şi insuficienţă renală tubulară
Hiperhistidinemia	Histidină	Histidin amonia-liză	Benignă
Boala urinii în sirop de arţar	Leucină, izoleucină, valină	α-cetoacid cu lanţ ramificat lipoat oxireductază	Poate fi uşoară sau să producă retard mintal sau chiar colaps neonatal
Cistinoza	Cistină	Transportul membranar lizozomal	Sindromul renal tubular Fanconi de la vârsta de 1 an; insuficienţa renală la vârsta de 10 ani; depozite de cisteină prin tot organismul, compromiţând funcţia organelor
Alcaptonuria	Acidul homogentizic din fenilanalină şi tirozină	Oxidaza acidului gentizic	Pigmentaţie gri-albăstruie a cartilajului urechii (ocronoză); artrită degenerativă

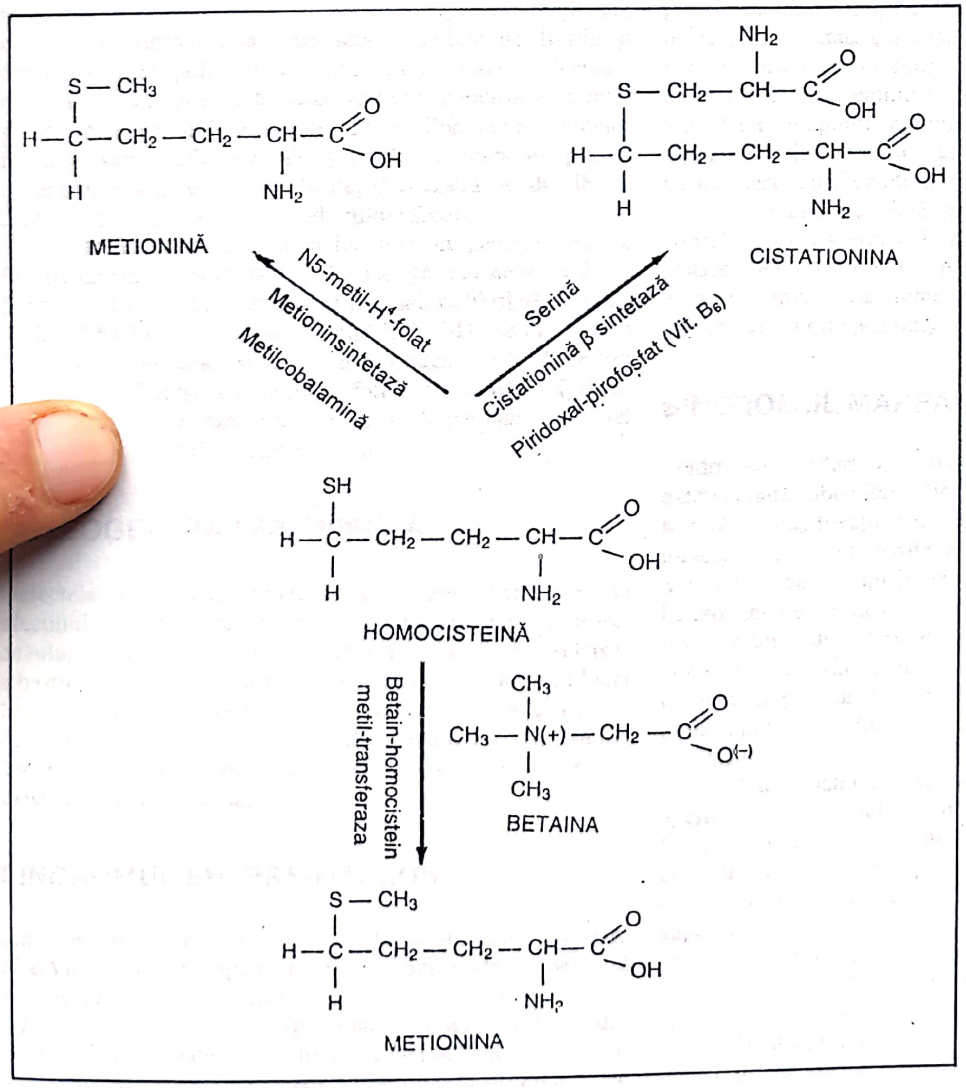


Figura 63-1

Metabolismul homocisteinei, cu producere de metionină, cistationină şi metionină.

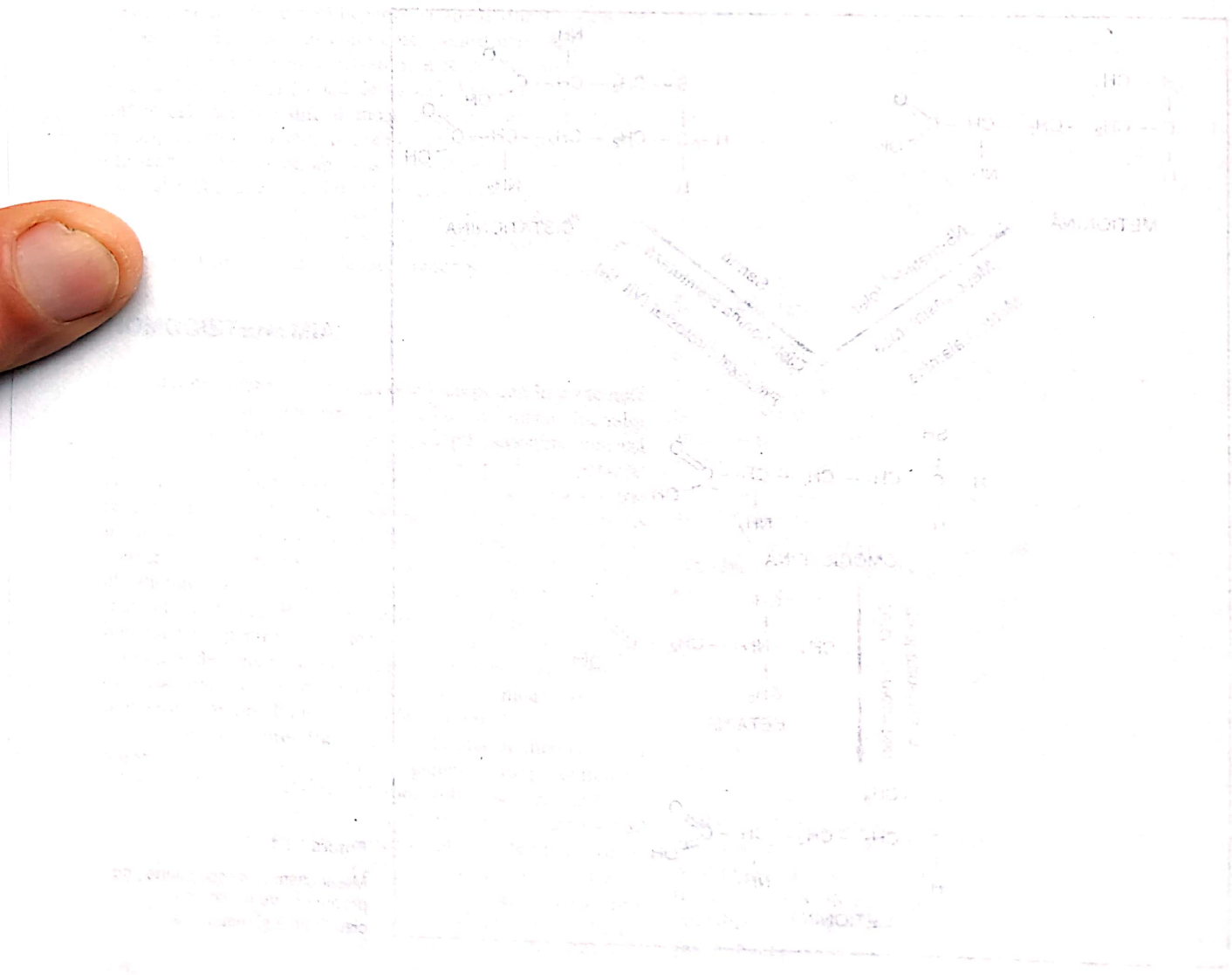
Pacienții sunt afectați în mod tipic în jurul vârstei de 20-30 de ani de colica renală, hematurie, uropatie obstructivă sau infecții secundare. Episoadele de litiază urinară și infecții ale tractului urinar au apoi tendința de a deveni recurente până când se stabilește terapia adecvată. Cel mai important aspect al tratamentului este ingestia de suficiente lichide pentru a produce 3-4 litri de urină pe zi. Este utilă alcalinizarea urinii deoarece solubilitatea cistinei crește abrupt la pH mai mare de 7.5. Pentru alcalinizare se folosesc preparate de acid citric și citrat de sodiu sau de potasiu. În sfârșit, compușii chimici care au grupări sulfhidril liberi, capabili de a forma în reacție cu cistina disulfiți micști mult mai solubili, pot scădea drastic cistina urinară. În mod tradițional s-a folosit în acest scop D – penicilamina, atunci când hidratarea și alcalinizarea urinii nu dau rezultate. Totuși medicamentul este destul de toxic. Tiopromina (α - mercaptopropionilglicină, Thiola®, Mission Pharmacal Co., San Antonio, TX) la doze de 200 – 300 mg în doze fracționate, este de asemenea activ și pare să fie mai puțin toxic decât D – penicilamina. Recent, un oarecare succes a fost obținut cu captopril 50 mg în doze fracționate.

BIBLIOGRAFIE

Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Disorders of transsulfuration. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1279-1327.

Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW: Homocysteine and coronary artery disease. Cleve Clin J Med 1994; 61:438/450

Scriver CR: Hyperaminoaciduria (with a classification of the inborn and developmental errors of amino acid metabolism). *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996.



64

Boli congenitale ale țesutului conjunctiv

Bolile transmise genetic, trecute în revistă în acest capitol, sunt caracterizate de modificări structurale ale pielii, mușchilor, oaselor și sistemului nervos. Fiecare implică o deficiență în sinteza, secretarea sau catabolismul componentelor fibrilare sau nefibrilare ale țesutului conjunctiv.

Componentele fibrilare majore ale țesutului conjunctiv sunt colagenul și fibrele elastice. Substanțele nefibrilare sau amorfe matriciale constau în proteoglicani, care includ fibronectina, care leagă celulele de fibrile și dermatan sulfați polimeri carbohidrați cu greutăți moleculare mari, acidul hialuronic, heparan sulfatul, condroitin sulfatul și cheratan sulfatul. Efectele anomaliilor componentelor fibrilare sau nefibrilare ale țesutului conjunctiv pot fi generalizate sau relativ localizate, depinzând de distribuția tisulară a proteinei sau carbohidratului afectat.

Bolile țesutului conjunctiv sunt în general grupate funcție de similaritățile tablourilor clinice mai degrabă decât funcție de tipul componentei fibrilare sau nefibrilare afectate (Tabelul 64-1). De aceea sindromul Ehlers-Danlos constă în cel puțin 10 tulburări separate, majoritatea afectând sinteza de colagen. Totuși, cel puțin o formă de sindrom Ehlers-Danlos se datorează unui deficit funcțional al unei componente nefibrilare, fibronectina.

OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

Defectele de colagen cauzează acest grup heterogen de afecțiuni caracterizate de anomalii ale oaselor, dinților, auzului și ale țesuturilor moi (vezi Tabelul 64-1). Sclerele albastre și deformările osoase sau fracturile conduc de obicei la diagnosticarea în copilărie. Evoluția clinică variază de la deces perinatal datorită mineralizării slabe la naștere până la speranță normală de viață cu o masă osoasă ușor redusă. Nu există tratament specific.

SINDROMUL EHLERS-DANLOS

Sunt descrise o serie de variante ale acestui sindrom, care diferă între ele în funcție de modul de transmitere, de defectul genetic și caractere clinice (vezi Tabelul 64-1). Articulații hipermobile și sclere albastre apar în unele variante, dar modificările cutanate din sindromul Ehlers-Danlos nu apar în sindromul Marfan sau în osteogeneza imperfectă. Pielea este neobișnuit de moale, catifelată și hiperextensibilă, având caracter cauciucat care permite să fie trasă de pe structurile subiacente, revenind prompt la poziția inițială când i se dă drumul. Odată cu îmbătrânirea, pielea se poate ramoli și să devină excesiv de multă, mai ales la nivelul coatelor. Pielea este foarte fragilă, traumatismele minore provocând plăgi penetrante. Leziunile minore pot provoca hematoame mari care se pot organiza în mase mari calcificate cu aspect pseudo-tumoral. Hiperextensibilitatea articulară permite pacienților afectați contorsiuni neobișnuite. Sunt frecvente luxațiile articulare cronice sau recurente, afectând mai ales articulațiile coxofemurale, ale genunchiului, umerilor și articulația temporomandibulară. Mulți pacienți au hernii inghinale, hiatale și ombilicale, ca și diverticuli gastrointestinali și genitourinari.

Speranța de viață poate fi scurtată de rupturi ale arterelor sau viscerelor (mai ales în varianta tip IV) sau consecințele clinice pot fi deosebit de benigne. Tratamentul este simptomatic, de vreme ce corectarea defectelor de țesut conjunctiv nu este posibilă.

SINDROMUL MARFAN

Sindromul Marfan, datorat anomaliilor proteinei extracelulare ubicuitare fibrilina I, se caracterizează prin statură înaltă, luxații sau subluxații de cristalin, deformări toracice și anomalii cardiovasculare. Au fost identificate mai mult de 20 de mutații în gena fibrilinei I și există și o mare heterogenitate clinică. Mai mult, mutațiile fibrilinei sunt răspunzătoare de o serie de alte sindroame care au caractere comune cu sindromul Marfan (ectopie cristaliniană dominantă, prolaps de valvă mitrală cu modificări scheletale, anevrismul aortic dominant fără modificări tipice oculare și scheletale).

Talia înaltă nu definește sindromul Marfan, dar o apertură a brațelor mai mare decât înălțimea (dolicostenomelie) este mai specifică. Pectus excavatum apare mai frecvent decât pectus carinatum, dar pot fi prezente concomitent caractere aparținând amândorura. Luxația superioară a cristalinului este prezentă probabil de la naștere la 50 – 80% din cazuri și în general nu progresează. Laxitatea articulară și arahnodactilia (deget de păianjen) au specificitate diagnostică mică.

Dilatarea progresivă a aortei ascendente începe de obicei pe la 20 de ani, conducând la insuficiența valvei

TABELUL 64-1 Boli transmisibile genetic ale țesutului conjunctiv

	Incidența la 100.000 nașteri	Anomalia genetică	Manifestări clinice majore
Anomalii ale proteinelor fibroase			
Osteogeneza imperfectă	~5	Mutațiile modifică abilitatea lanțurilor α1(I) și α2(I) de colagen tip I de a fi secretate, de a forma fibrile sau de a fi mineralizate	Sclere albastre; oase subțiri, ușor de fracturat; statură mică
Sindromul Ehlers – Danlos (EDS) tipurile I - IX	~20	Foarte heterogen; include defecte în sinteza atât a tipului I cât și a tipului III de colagen și defecte în modificarea post- translațională a colagenului	Laxitate articulară marcată; piele fină, catifelată, hiperextensibilă; fac ușor vânătăi și cicatrici în „foiță de țigară"; rupturi vasculare sau viscerale în sindromul Ehlers – Danlos tip IV
Sindromul Marfan	~10	Anormalie de sinteză, secreție sau acumulare a fibrilinei I, o componentă microfibrilară majoră a țesutului elastic și fibrilelor zonulei cristalinului	Talie înaltă; degete lungi la mâini și la picioare (arahnodactilie); mâini și picioare lungi (dolicostenomelie); stern înfundat (pectus excavatum); luxație și subluxație cristaliniană; articulații laxe; dilatație, disecție și ruptură aortică
Pseudoxantomul elastic	~0,6	Necunoscută, se presupune că afectează elastina	Piele redundantă, neelastică, laxă la nivelul feței, gâtului, axilei, abdomenului și coapselor; hipertensiune; ocluzii arteriale, cerebrale și coronariene, sângerări ale tractului gastrointestinal și genitourinar
Anomalii ale substanțelor matriciale			
Sindromul Ehlers – Danlos (EDS) tip X		Mutația afectează proprietățile funcționale ale fibronectinei	Vezi mai sus
Mucopolizaharide (Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Marquis, Maroteaux-Lamy)	~10	Activitate deficitară a enzimelor lizozomale care degradează proteoglicanii (dermatan, condroitin, heparan și cheratan sulfați)	Se manifestă în general înaintea vârstei de 4 ani cu opacitate corneană, organomegalie, malformații scheletice și retard mintal

aortice și disecarea acesteia. Această complicație limitează speranța de viață la 40 – 50 de ani. Blocarea β – adrenergică profilactică încetinește procesul. Reparația profilactică sau înlocuirea rădăcinii aortei atunci când diametrul ei atinge 55 mm poate în general preveni catastrofele cardiovasculare. Speranța medie de viață în sindromul Morfan depășește la această oră 70 de ani.

MUCOPOLIZAHARIDOZELE

Mucopolizaharidozele (MPZ), la fel ca și alte boli de stocare lizozomală, sunt în general progresive și afectează multe organe (vezi Tabelul 66-1). Materialele stocate sunt glicozaminoglicani (GAG) derivați din degradarea proteoglicanilor din țesutul nefibrilar. Unele defecte genetice din MP2 implică deficit total al unei enzime lizozomale, în timp ce altele prezintă enzime cu activitate redusă. Acumularea GAG în neuroni conduce la retardare mintală și deficite neurologice. Acumularea GAG în celulele musculare netede și macrofage poate produce arterioscleroză și infarcte miocardice și cerebrale. Acumularea în celulele sistemului reticuloendotelial conduce la hepatosplenomegalie.

Majoritatea pacienților cu MPZ par normali la naștere dar prezintă semne de afectare organică prin GAG în copilărie. De vreme ce secreția urinară de GAG este crescută, un test pozitiv cu albastru-toluidină din urină conduce clinicianul la caracterizarea GAG excretați iar apoi să demonstreze defectul enzimatic pe culturi de fibroblaști, leucocite sau alte celule. Unele variante au fost rezolvate cu succes prin transplant de măduvă osoasă; terapia cu infuzie genică s-ar putea dovedi curativă în viitor. În mod curent, copiii afectați de cea mai gravă dintre MPZ, sindromul Hurler, mor în mod tipic pe la 10 ani. În contrast, pacienții cu sindromul Scheie și o formă ușoară de sindrom Hunter pot trăi până la 60 de ani.

BIBLIOGRAFIE

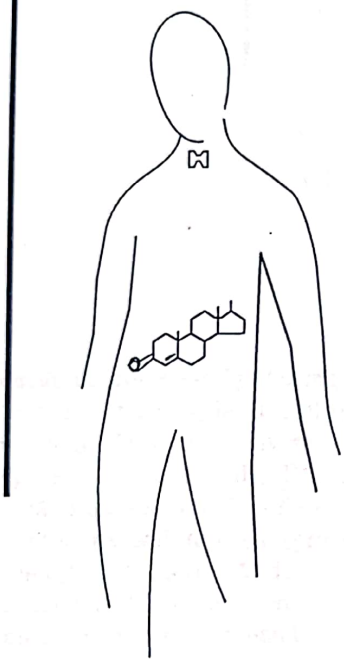
Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

Neufeld, EF, Muenyer J: The mucopolysaccharidoses. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

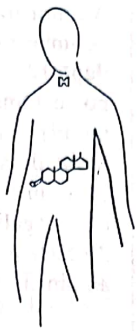
Pyeritz RE, McKusick VA: The Marfan syndrome: Diagnosis and management. N Engl J Med 1979; 300:772/777

Bolile endocrine

Secțiunea X



65



Axa hipotalamo-hipofizară

ANATOMIE

Glanda pituitară, cu o greutate de 500 până la 900 mg, este aşezată pe baza craniului în şaua turcească, la nivelul osului sfenoid. Este mărginită în lateral de sinusul cavernos care conţine arterele carotide şi nervii cranieni III, IV şi VI. Chiasma optică este situată superior de hipofiză, fiind separată de aceasta prin diafragma şeii turceşti (proces al durei mater); baza şeii turceşti este formată de peretele sinusului sfenoid. Lobul anterior al hipofizei reprezintă 2/3 din volumul acesteia, în timp ce 1/3 este reprezentată de lobul posterior.

Hipofiza anterioară are o vascularizaţie bogată, care provine în principal din eminenţa mediană a hipotalamusului prin intermediul sistemului port hipotalamo-hipofizar. Hormonii hipotalamici stimulatori sau inhibitori sunt transportaţi prin sistemul circulator port hipotalamo-hipofizar direct la nivelul celulelor specifice ale hipofizei anterioare, unde reglează sinteza şi secreţia hormonilor tropi hipofizari (Fig. 65-1).

Hormonii hipofizei anterioare (ACTH-hormonul adrenocorticotrop, GH-hormonul de creştere, PRL-prolactina şi TSH-hormonul tireotrop) sunt secretaţi fiecare de către un tip specific de celule. Hormonul luteinizant (LH) şi foliculostimulant (FSH), sunt secretaţi de aceleaşi celule. GH, PRL şi ACTH sunt hormoni polepeptidici, în timp ce FSH, LH şi TSH sunt glicoproteine care au în comun o subunitate α identică, dar cu subunităţi β distincte. Vasopresina (AVP), cunoscută şi ca hormon antidiuretic (ADH), este secretată în nucleii supraoptic şi paraventricular ai hipotalamusului şi transportată de-a lungul axonilor la nivelul hipofizei posterioare (Tabelul 65-1)

HIPOFIZA ANTERIOARĂ: FIZIOLOGIE, TESTE

Hormonul de creştere (GH)

GH este un peptid cu 191 aminoacizi în componenţă şi o greutate moleculară de 22000 daltoni. Secreţia de GH este stimulată de GHRH (hormonul de eliberare a GH sau somatocrinină-peptide cu 40-44 aminoacizi) şi inhibată de somatostatină (tetradecapeptid hipotalamic). Aceşti factori hipotalamici acţionează la nivelul celulelor somatotrope hipofizare şi reglează secreţia de GH. GH este legat la nivelul receptorilor din ficat unde stimulează producerea de factor de creştere insulin-like I (IGF-I), care circulă In sânge legat de proteine (proteine de transport BP_s); cea mai importantă dintre proteinele de transport este IGF-BP3. IGF-I mediază majoritatea efectelor de creştere ale GH. GH afectează de asemenea şi metabolismul glucidic.

Evaluarea rezervei de GH

Nivelul bazal al GH este frecvent scăzut chiar la indivizi normali; în consecinţă, pentru evaluarea copiilor cu talie mică care ar putea avea deficit de GH, sunt necesare teste de provocare cu stimularea indirectă a somatotropului. Nivelele de GH pot fi de asemenea importante în evaluarea adulţilor cu suspiciune de hipopituitarism.

Hipoglicemia indusă de insulină este stimulul cel mai sigur al secreţiei de GH. Se administrează 0,05-0,1 U insulină/kg corp intravenos pentru a reduce nivelul plasmatic al glucozei cu 50% din nivelul iniţial, sau până la 40 mg/dl, recoltându-se pe parcurs probe seriate pentru determinarea GH şi glucozei. Răspunsul este considerat normal când GH seric atinge valoarea maximă la 60 minute, depăşind 7 ng/ml. Infuzia de arginină timp de 30 minute produce un maxim al GH la o oră după administrare. L-dopa, un precursor al dopaminei şi norepinefrinei traversează bariera hemato-encefalică şi stimulează secreţia de GH din celulele somatotrope. Clonidina şi propranololul reprezintă agenţi orali folosiţi ca alternativă pentru evaluarea rezervelor de GH. Testele cu Arginină, L-dopa, clonidină şi propranolol sunt mai sigure la pacienţii vârstnici cu boli ale sistemului nervos central comparativ cu hipoglicemia indusă de insulină. Doar 90% dintre indivizii normali răspund adecvat la un singur test; prin urmare la un singur individ, sunt necesare mai multe testări pentru diagnosticul deficitului de GH. Concentraţia serică a IGF-BP3 poate fi folosită ca test de screening pentru deficitul de GH, deoarece nivelul acesteia este reglat de GH; prin urmare deficitul de GH este sugerat de nivelele scăzute de IGF-BP3.

În cazul în care deficitul de GH este datorat disfuncţiei hipotalamice, administrarea unei singure doze de GHRH stimulează secreţia de GH până la valori normale (>7µg/ml). Pacienţii cu deficit de GH consecutiv hipopituitarismului nu răspund la GHRH. În cazul pacienţilor cu deficit de GH

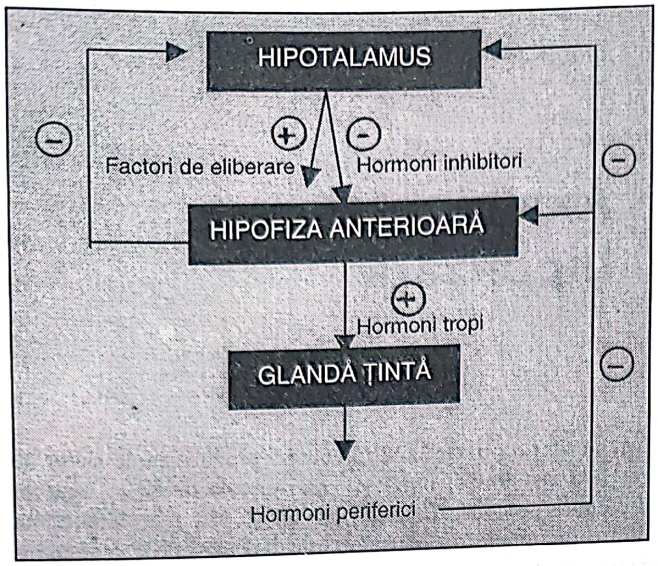


Figura 65-1

Controlul prin feed back al axei hipotalamus-hipofiză-glandă "țintă"

consecutiv disfuncției hipotalamice care au avut un răspuns minimal la administrarea dozei unice de GHRH, tratamentul prealabil cu injecții multiple cu GHRH poate duce la normalizarea răspunsului la test. Cu toate acestea, administrarea de GHRH nu oferă o îmbunătățire substanțială față de testele de stimulare standard.

Teste pentru evaluarea hipersecreției de GH

Secreția de GH este pulsatilă astfel încât determinările aleatorii de GH nu au nici o valoare. Mai mult, ciroza, înfometarea, anxietatea, diabetul zaharat tip I şi bolile acute pot fi asociate cu creşteri ale GH. Cu toate acestea, măsurarea nivelelor serice ale IGF1 reprezintă un indicator util al hipersecreției de GH, deoarece IGF1 nu variază pe parcursul zilei. Nivelele serice ale IGF1 sunt crescute la aproape toți pacienții cu hipersecreție de GH. Un test dinamic simplu şi specific pentru secreția de GH este administrarea de glucoză oral.. Administrarea per os a 75-100 mg glucoză este urmată, la voluntarii sănătoşi, de supresarea nivelului de GH sub 2 ng/ml după 120 de minute. În acromegalie, nivelul GH poate creşte, poate rămâne neschimbat, sau poate să scadă (dar nu < 2 ng/ml) după încărcarea orală cu glucoză. Dozarea IGF-1 şi testul de supresie al GH la glucoză orală sunt determinările cheie în confirmarea de laborator a hipersecreției de GH din acromegalie (vezi mai jos). Dintre pacienții cu acromegalie, 20-50% prezintă o creştere paradoxală a secreției de GH după administrarea de TRH (hormon de eliberare a tirotropinei).

Prolactina

Prolactina, un polipeptid cu 198 aminoacizi şi o greutate moleculară de 22000 daltoni, este sintetizată şi secretată de celulele hipofizare lactotrope (prolactinice). Molecula de prolactină umană este superpozabilă ca structură în proporție de 16% cu GH şi de 13% cu lactogenul uman placentar. Secreția de prolactină este controlată predominant sub aspect inhibitor de către dopamina hipotalamică. TRH şi VIP (vasointestinal active polipeptide) sunt factori de eliberare ai prolactinei. Secreția de prolactină este tranzitorie. Estrogenii cresc secreția de PRL bazală şi stimulată; glucocorticoizii şi hormonii tiroidieni blochează secreția PRL indusă de TRH. Nivelul seric de PRL creşte în timpul sarcinii, stimulând dezvoltarea sânilor. Postpartum, PRL stimulează producerea laptelui. Oricum, menținerea unor nivele serice de PRL crescute nu este necesară pentru menținerea lactației, deoarece secreția bazală de PRL scade postpartum, iar menținerea lactației este consecința reflexului de supt.

Evaluarea rezervei de PRL

După administrarea de TRH (200 mcg în bolus intravenos), nivelul bazal de prolactină creşte de 3 până la 5 ori în 15-30'. Răspunsul prolactinei la TRH este afectat de vârstă şi sex.

Tabel 65-1 Axa Hipotalamus-Hipofiză-Organ Țintă

Hormon hipotalamic	Celule țintă hipofizare	Hormonul hipofizar afectat	Glandă țintă periferică	Hormon periferic afectat
Stimulator				
1) Hipofiza anterioară				
Hormonul eliberator de tirotropină (TRH)	Tirotrofe	Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH)	Glandă tiroidă	Tiroxină (T_4) Triiodotironina (T_3)
Hormonul de eliberare al hormonului de creştere (GHRH)	Somatotrofe	Hormonul de creştere (GH)	Ficat	Factor de creştere insuline-like I (IGF1)
Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (GnRH)	Gonadotrofe	Hormonul luteinizant (LH) Hormonul foliculostimulant (FSH)	Ovar Testicul	Progesteron Testosteron, inhibină
Hormonul de eliberare al corticotropinei (CRH)	Corticotrofe	Hormonul adrenocorticotrop	Ovar Glanda suprarenală	Estradiol Cortizol
2)Hipofiza posterioară				
Vasopresina Ocitocina			Rinichi, uter, sân	
Inhibitor				
Somatostatina	Somatotrofe	Hormonul de creştere (GH)		

Evaluarea hipersecreției de prolactină

Nivelul bazal al prolactinei serice este folosit în evaluarea hiperprolactinemiei. Nivele serice ale prolactinei mai mari de 200 ng/ml sugerează existența unui prolactinom (vezi cap. Prolactinoame).

Hormonul tirotrop (TSH)

TSH, o glicoproteină de 28000 daltoni, este sintetizat și secretat de celulele hipofizare tirotrope. Este compus din două subunități α și β. Subunitatea α este identică structural cu subunitățile α care intră în structura FSH și LH și a gonadotropului corionic uman (hCG). Specificitatea biologică a hormonilor glicoproteici este dată de subunitatea β care are structură specifică fiecăruia. Secreția de TSH este stimulată de tripeptidul hipotalamic TRH. Secreția de TSH este inhibată de somatostatina hipotalamică care, la rândul ei amplifică inhibiția prin feedback negativ exercitată de hormonii tiroidieni din periferie asupra TSH-ului. TSH-ul se leagă de receptorii de la nivelul glandei tiroide cu stimularea consecutivă a adenilat ciclazei, stimularea captării iodului și a sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni, tiroxină (T_4) și triiodotironină (T_3). T_4 și T_3 exercită în schimb un efect de inhibiție prin feed back negativ asupra secreției hipofizare de TSH.

Evaluarea secreției de TSH

Nivelul bazal al funcției tiroidiene în periferie este evaluat inițial prin testele funcționale tiroidiene: tiroxină liberă (FT_4), triiodotironină liberă (FT_3) sau indicele de tiroxină liberă (FT_4). Valorile normale ale hormonilor tiroidieni la un pacient eutiroidian înseamnă implicit o secreție adecvată de TSH; în acest caz, determinarea TSH nu este necesară. Nivelele scăzute ale hormonilor tiroidieni justifică determinarea TSH pentru a diferenția insuficiența tiroidiană primară (TSH crescut) de hipotiroidismul secundar insuficienței hipotalamo/hipofizare (TSH scăzut sau la limita inferioară). În cazul pacienților hipertiroidieni, hormonii tiroidieni sunt crescuți, TSH-ul este supresat când hipertiroidismul este consecința unei disfuncții la nivelul tiroidei și crescut în cazul (rar) al unui adenom hipofizar secretant de TSH.

TSH-ul este măsurat cu metode ultrasensibile (imunoradiometrice), care permit diferențierea cu acuratețe între nivelele crescute, normale și scăzute de TSH. Determinarea ultrasensibilă a TSH a eliminat testele dinamice ale funcției tiroidiene, în particular testul la TRH.

Hormonul corticotrop (ACTH)

Hormonul corticotrop, un peptid cu 39 aminoacizi, este sintetizat ca parte dintr-o moleculă precursoare cu 24 aminoacizi, propiomelanocortina (POMC). Aceasta este clivată enzimatic la nivelul hipofizei anterioare în β-lipotropină (β-LPH), ACTH, peptide asociate și un peptid NH_2-terminal. ACTH-ul este ulterior clivat în α MSH (melanotrop) (N-acetyl ACTH [1-13] NH_2 [α-MSH]) și peptide corticotropin-like (CLIP) (ACTH [18-39]), iar β-LPH este clivată în γ-LPH și β-endorfină.

Factorul de eliberare al corticotropinei (CRH), stimulează secreția ACTH din celulele hipofizare corticotrope. ACTH-ul, la rândul lui, stimulează secreția de cortizol din suprarenale care exercită un feedback negativ asupra ACTH și CRH. ACTH-ul este secretat în "spike"-uri și are un ritm circadian, ajungând la nivelul maxim cu o oră înainte de trezire și scăzând lent până la un nivel minim seara. Stress-ul psihic sau fizic stimulează atât secreția de ACTH cât și pe cea de cortizol, în timp ce glucocorticoizii inhibă secreția de ACTH, sinteza și eliberarea CRH și AVP. ACTH-ul se leagă de receptorii adrenali și stimulează steroidogeneza având drept rezultat sinteza și eliberarea de cortizol. ACTH-ul participă la menținerea volumului suprarenalei prin creșterea sintezei proteice.

Evaluarea secreției de ACTH

Secreția excesivă de ACTH produce sindromul Cushing care recunoaște drept etiologie adenomul hipofizar (boala Cushing) sau secreția ectopică de ACTH (vezi capitolul 67). Deficitul de ACTH duce la insuficiență corticosuprarenală cu scăderea secreției de cortizol și androgeni adrenali. Secreția de aldosteron este reglată strict de sistemul renină-angiotensină; prin urmare, secreția de aldosteron rămâne intactă.

NIVELUL BAZAL DE ACTH. Măsurătorile aleatorii ale nivelului plasmatic al ACTH nu sunt relevante datorită timpului scurt de înjumătățire și al secreției pulsatile a hormonului. Interpretarea corectă a nivelului plasmatic al ACTH necesită determinarea concomitentă (din aceeași probă) a cortizolului plasmatic. Având în vedere faptul că secreția cortizolului este reglată de ACTH, cortizolul plasmatic reflectă mai bine funcția hipotalamo-hipofizo-suprarenală. Nivelul cortizolului plasmatic (recoltat la ora 8 a.m.) mai mare de 10 μg/dl exclude practic ineficiența suprarenală dar nu poate fi folosit pentru evaluarea rezervei suprarenale. Valoarea ACTH-ului măsurat concomitent poate fi folosită pentru a diferenția insuficiența suprarenală primară de cea secundară. Valoarea ACTH-ului plasmatic va fi normală sau crescută în insuficiența corticosuprarenală datorată unei disfuncții adrenale și va fi scăzută (sau chiar zero) în insuficiența corticosuprarenală datorată hipofuncției hipotalamo hipofizare. Nivelul ACTH-ului este de asemenea util în stabilirea etiologiei sindromului Cushing (vezi cap. 67).

EVALUAREA REZERVEI DE ACTH. Pentru a evalua adaptarea secreției de ACTH în condiții de stress se folosesc teste de provocare. Aceste teste pot agrava starea pacientului cu insuficiență corticosuprarenală; prin urmare pacienții vor fi monitorizați și supravegheați cu atenție pe parcursul testului. Deficitul cronic de ACTH duce la atrofie adrenală. Astfel, determinarea rezervei de cortizol reprezintă un test indirect al secreției hipofizare de ACTH. La indivizii normali, administrarea intravenoasă sau intramusculară de cortrosyn (ACTH 1-24 sintetic) în doză de 250 μg este urmată de o creștere de minimum 7 mcg/dl sau o valoare maximă de cel puțin 20 mcg/dl a cortizolului seric în decurs de 60 minute de

la administrare. Un răspuns inadecvat poate fi consecința secreției inadecvate de ACTH sau a insuficienței corticosuprarenale primare. Un răspuns la limita inferioară sau subnormal la testul de stimulare cu cortrosyn necesită evaluarea directă a secreției hipofizare de ACTH cu ajutorul hipoglicemiei induse de insulină sau a factorului de eliberare a corticotropinei (CRF) administrat intravenos. Testul hipoglicemiei indusă de insulină constă în administrarea intravenoasă de 0,05-0,1 unități insulină rapidă/ kg corp, ceea ce produce de regulă scăderea nivelului glicemiei cu 50% din valoarea de bază în decurs de 30 minute. Neuroglicopenia determinată de hipoglicemie (valori < 40 mg/dl) reprezintă un stress major cu acțiune stimulatoare asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Secreția adecvată de ACTH este confirmată de creșterea cortizolului seric la o valoare absolută de minimum 20 mcg/dl, sau dublarea valorii bazale în decurs de 30-45 minute de la instalarea hipoglicemiei. Hipoglicemia indusă de insulină este cel mai specific test de evaluare a secreției de ACTH la stress. Este contraindicat pacienților vârstnici sau celor cu boli cardiovasculare, cerebro-vasculare sau comițiale. Pacientul trebuie supravegheat de medic pe toată durata testului. Administrarea de factor de eliberare a corticotropinei (CRF) ovin, în doză de 1 μg/kg corp, intravenos, stimulează direct secreția hipofizară de ACTH, cu atingerea unui nivel maxim în 15 minute și consecutiv un nivel maxim de cortizol la 30-60 minute. Pacienții cu insuficiență corticosuprarenală secundară hipopituitarismului nu au secreție de ACTH ca răspuns la administrarea de CRF, iar pacienții cu disfuncției hipotalamică prezintă un "vârf" al secreției de ACTH dar întârziat. Pacienții cu adenoame hipofizare corticotrope au frecvent o secreție exagerată de ACTH ca răspuns la CRF, în timp ce în cazul tumorilor ectopice secretante de ACTH, nivelul secreției nu este modificat în timpul testului.

EVALUAREA HIPERSECREȚIEI DE ACTH. Adenoamele hipofizare corticotrope din boala Cushing sau tumorile ectopice secretate de ACTH produc ACTH în exces și hipercortizolism. Diagnosticul este discutat în capitolul 67.

Hormonii gonadotropi (LH și FSH)

Hormonul hipotalamic de eliberare a gonadotropinelor (GnRH), un peptid cu 10 aminoacizi, este secretat pulsatil, la fiecare 60-120 minute, și reglează secreția de LH și FSH din celulele gonadotrope hipofizare. LH și FSH (hormonul luteinizant și hormonul foliculostimulant) sunt doi hormoni glicoproteici compuși din două subunități (α și β) secretați de același tip de celule. Subunitatea β a LH-ului, care îi conferă specificitatea biologică, este asemănătoare cu subunitatea β a hCG-ului.

Secreția de gonadotropine este reglată de GnRH-ul hipotalamic și feedback-ul inhibitor exercitat de steroizii gonadali (estogen și testosteron) și de peptide (inhibină și activină). Secreția bazală de LH și FSH este pulsatilă în concordanță cu eliberarea pulsatilă a GnRH. Eliberarea de GnRH duce la declanșarea pubertății și la "peek"-ul ovulator al gonadotropinelor din mijlocul ciclului menstrual. Reglarea prin feedback a secreției gonadotropinelor este complexă. Steroizii gonadali exercită atât un feedback pozitiv cât și unul negativ asupra secreției gonadotrope. În plus, polipeptidul gonadal inhibină, secretat de celulele granuloase din ovar și celulele Sertoli din testicul, inhibă secreția de FSH, în timp ce activina stimulează secreția de FSH. LH și FSH se leagă de receptorii din ovar și testicul și stimulează secreția de steroizi sexuali (în principal LH-ul) și gametogenoza (în special FSH-ul). LH stimulează secreția de steroizi gonadali de la nivelul celulelor Leydig testiculare și respectiv din foliculii ovarieni. La femei "peek"-ul ovulator duce la ruperea foliculului și luteinizarea lui. La bărbați, FSH stimulează spermatogeneza iar la femei dezvoltarea foliculară.

Evaluarea axei hipotalamo-hipofizo-gonadale

Hormonul luteinizant și FSH-ul au concentrații serice variabile în funcție de vârstă și de ciclul menstrual la femei. Nivelul prepubertal agonadotropinelor este scăzut, în timp ce la femeile în postmenopauză nivelul gonadotropinelor crește. Concentrațiile FSH și LH la bărbați sunt de asemenea pulsatile dar variază mai puțin decât la femei. Nivelul LH crește treptat în timpul fazei foliculare a ciclului menstrual, atingând un "vârf" care stimulează ovulația în mijlocul ciclului.

Nivelul FSH-ului crește în prima parte a fazei foliculare, scade în partea a doua și are de asemenea un "vârf" la mijlocul ciclului, simultan cu maximul secreției de LH. După ovulație atât nivelul LH-ului cât și al FSH-ului scade.

La bărbați, concentrațiile FSH și LH se măsoară din amestecul a trei probe de sânge recoltate la un interval de ~ 20 minute, pentru a compensa secreția pulsatilă normală. Valorile normale pentru FSH sunt 4-20 mIU/ml. Simultan, se măsoară nivelul testosteronului care în mod normal la bărbați este peste 280 ng/dl.

Estimarea secreției de gonadotropine și, steroizi sexuali la femei este mult mai complexă. În orice caz, este puțin probabil ca o femeie cu cicluri menstruale regulate și concentrații normale ale progesteronului măsurat în faza luteală a ciclului să aibă disfuncții ale secreției gonadotropilor. În cazul femeilor cu amenoree, măsurarea concentrațiilor serice ale LH, FSH, estradiol, prolactină și hCG (gonadotropina corionică umană) poate diferenția următoarele sindroame: insuficiență ovariană primară cu FSH, LH crescute și prolactină normală; hiperprolactinemie cu prolactină crescută, concentrații normale ale LH, FSH și estradiolului în faza foliculară; sarcină cu hCG pozitiv, prolactină normală sau ușor crescută, LH normal sau crescut și estradiol crescut.

Deficitul de gonadotropi este evidențiat prin măsurarea simultană a concentrațiilor serice ale gonadotropilor și ale steroizilor gonadali. Diagnosticul este confirmat de nivelul scăzut sau normal al FSH/LH asociat cu scăderea testosteronului la bărbați și estradiolului la femei. Nivelul scăzut al steroizilor gonadali asociat cu creșterea concentrațiilor gonadotropilor sugerează insuficiență gonadală primară.

Hormonul de eliberare al gonadotropilor (GnRH), administrat intravenos în doză de 100 μg, stimulează direct secreția gonadotropilor din celulele hipofizare. Nivelul LH crește de regulă de trei ori față de nivelul bazal și atinge maximum în 30 minute, în timp ce nivelul FSH atinge un

"platou" după o oră. Hipogonadismul hipofizar nu este infirmat de un test normal la GnRH. Prin urmare, acest test nu diferențiază hipogonadismul hipofizar de cel hipotalamic.

EVALUAREA NEURO-RADIOLOGICĂ A HIPOFIZEI

În prezența semnelor clinice ale excesului de hormoni, hipofizari a cefaleei sau a modificărilor de câmp vizual care sugerează o disfuncție hipotalamo-hipofizară, evaluarea neuroradiologică a hipotalamusului și hipofizei este utilă pentru a confirma existența și extinderea leziunii. Având în vedere faptul că 10-25% din populația normală prezintă microadenoame asimptomatice, nefuncționale, (diagnosti-cate la necropsie), evaluarea endocrină trebuie să preceadă întotdeauna investigațiile imagistice. Mai mult, pacienții cu microadenoame hipofizare pot avea rezultate fals negative la investigarea neuro-radiologică.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este tehnica imagistică de elecție în cazul leziunilor hipotalamo-hipofizare. Rareori este necesară o arteriografie pentru a confirma prezența anevrismelor intrasellare sau parasellare. RMN efectuată atât în plan sagital cât și coronal la intervale de 1,5-2 mm grosime, poate vizualiza leziuni de minimum 3-5 mm. Substanța de contrast gadolinium ajută la diferențierea leziunilor pituitare mici de țesutul normal al hipofizei anterioare.

Microadenoamele sunt definite ca leziuni hipofizare mai mici de 10 mm în diametru. Leziunile cu diametrul < 5 mm pot să nu fie vizualizate prin RMN și nu modifică conturul normal al hipofizei, în timp ce leziunile cu diametrul de > 5 mm pot determina deviația tijei pituitare și convexitatea marginii superioare a hipofizei.

Macroadenoamele sunt leziuni hipofizare cu diametrul > 10 mm. Sunt ușor de diferențiat de țesutul hipofizar normal cu ajutorul RMN. Macroadenoamele determină devierea marcată a tijei hipofizare de partea opusă. Adenoamele cu diametrul > 1,5 cm au frecvent extindere suprasellară cu compresiunea și erodarea chiasmei optice. Imaginea RMN poate evidenția de asemenea extensia laterală a adenoamelor mari în sinusul cavernos.

BOLILE HIPOFIZARE ȘI HIPOTALAMICE

Aceste boli prezintă o varietate de semne clinice care include: cefaleea, pierderea vederii , diferite sindroame determinate de hipersecreția sau deficitul hormonilor hipofizari și, ca descoperire întâmplătoare, creșterea diametrelor la nivelul șeii turcești.

Adenoamele hipofizare asociate cu secreția în exces a hormonilor hipofizari sunt cele mai frecvente leziuni. Primele manifestări clinice ale acestora sunt de regulă semnele și simptomele caracteristice hipersecreției hormonale (vezi mai jos). Ulterior, apar manifestările locale ale creșterii tumorei: cefalee, modificări ale vederii (incluzând defecte ale câmpului vizual și diplopie), creșterea diametrelor sellare și hipopituitarismul. Pierderea vederii este consecința leziunilor hipotalamice sau hipofizare și se manifestă tipic ca hemianopsie bitemporală. În consecință, este utilă o evaluare neuro-oftalmologică, inclusiv determinarea câmpului vizual și RMN. Defectele de câmp vizual pot fi și manifestarea tumorilor hipofizare nesecretate. Extensia tumorilor voluminoase lateral, în sinusul cavernos poate duce la compresia nervilor cranieni III, IV sau VI și consecutiv la diplopie sau limitarea mișcărilor globilor oculari. La acești pacienți trebuie exclus hipopituitarismul și măsurată prolactina serică.

DISFUNCȚII HIPOTALAMICE

Craniofaringiomul este cea mai frecventă cauză de disfuncții hipotalamice la copii și adulți tineri. Alte cauze de disfuncții hipotalamice la adulți sunt: tumori primare ale sistemului nervos central, pinealoame, tumori dermoide și epidermoide. Manifestările clinice ale tumorilor care pot da disfuncții hipotalamice sunt reprezentate de: pierderea vederii, simptome determinate de creșterea presiunii intracraniale (cefalee și vărsături), hipopituitarism (incluzând stoparea procesului de creștere) și diabet insipid. Afectarea hipotalamică este sugerată de: tulburări ale reglării setei (care duc la deshidratare sau polidipsie cu poliurie), ale apetitului (hiperfagie și obezitate), ale temperaturii, comportamentului și conștienței (somnolență și labilitate emoțională). Diabetul insipid este o manifestare comună a leziunilor hipotalamice în timp ce asocierea cu o leziune primară hipofizară este rară. Diagnosticul este confirmat de RMN. Deoarece leziunile hipotalamice se asociază frecvent cu hipopituitarismul, în aceste cazuri este necesară evaluarea completă a funcției hipofizei anterioare.

Tratamentul craniofaringioamelor este reprezentat de rezecția chirurgicală urmată de radioterapie. În cazul altor tumori hipotalamice este necesară o biopsie pentru diagnosticul histologic al tumorii înainte de intervenția chirurgicală. Acest lucru este util deoarece unele tumori cum ar fi germinomul, sunt extrem de radiosensibile.

HIPOPITUITARISMUL

Hipopituitarismul este consencința scăderii secreției unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Sindromul are drept cauză distrucția hipofizei anterioare sau disfuncția hipofizară consecutivă deficitului hipotalamic al factorilor care reglează în mod normal funcția hipofizară. Hipopituitarismul este consecința unor leziuni congenitale sau dobândite (tabelul 65-2). Insuficiența hipofizară este o afecțiune care evoluează lent, insidios. Leziunile hipofizare pot determina deficitul unuia sau mai multor hormoni.

Deficitul de hormon de creștere (GH)

Deficitul de GH în timpul copilăriei duce la întârzierea creșterii, statură mică și hipoglicemie á jeun. Sindromul

Tabel 65-2 Etiologia hipopituitarismului

Tipul bolii	Cauza
Congenitală	Displazia septo-optică
	Sindrom Prader-Willi
	Sindrom Lawrence-Moon-Biedle
	Deficit izolat de hormon adenohipofizar sau de factor de eliberare
Tumori	Hipofizare:
	Adenoame secretatnte
	Adenoame nesecretante
	Hipotalamice:
	Craniofaringiom
	Hamartom
	Pinealom
	Dermoid
	Epidermoid
	Gliom
	Limfom
	Meningiom
Imunologică	Hipofizita autoimună limfocitară
Infiltrativă	Hemocromatoza
	Histiocitoza cu cel. Langerhans
	Sarcoidoza
	Metastate carcinom sân sau bronşic
	Amiloidoza
Infecțioase	Tuberculoza
	Micoza
	Sifilis
Traume fizice	Traumatisme sau hemoragii craniene
	Radiații ionizante
	Secționarea tijei hipofizare
	Intervenții chirurgicale
Vasculară	Necroză hipofizară postpartum (sindrom Sheehan)
	Apoplexie hipofizară
	Anevrism de carotidă

deficitului de GH la adulți este reprezentat de: creşterea țesutului adipos abdominal, reducerea capacității de efort, intoleranță la frig, afectarea relațiilor psiho-sociale. De regulă deficitul de GH la adult este însoțit şi de alte simptome de panhipopituitarism.

Deficitul de TSH

Deficitul de tirotropină duce la involuția glandei tiroide şi hipofuncție. Manifestările clinice ale hipotiroidismului includ: letargie, constipație, intoleranță la frig, bradicardie, creştere ponderală, apetit scăzut, piele uscată şi prelungirea timpului de relaxare musculară. Hipotiroidismul secundar poate fi diferențiat de hipotiroidismul primar prin scăderea nivelului TSH-lui circulant în prezența unor concentrații scăzute ale hormonilor tiroidieni.

Deficitul de gonadotropi

Hipogonadismul central din timpul copilăriei are drept consecință absența pubertății normale. Fetele prezintă dezvoltare întârziată a sânilor, păr axilar şi pubian slab reprezentat amenoree primară. La băieți, penisul şi testiculele rămân mici, iar părul de pe corp este slab reprezentat. Pentru închiderea cartilajelor de creştere ale oaselor lungi este nevoie de adminisitrarea de steroizi sexuali. Astfel, în deficitul izolat de gonadotropi creşterea continuă (GH fiind intact), deoarece cartilajele oaselor lungi nu se osifică, iar în final se ajunge la o statură înaltă cu proporții eunocoide (raportul segmentului superior/segment inferior <1). La femeile adulte, hipogonadismul duce la atrofia sânilor, pierderea părului pubian şi axilar şi amenoree secundară. Bărbații cu hipogonadism dezvoltă atrofie testiculară, scăderea libidoului, impotență şi căderea părului de pe corp.

Deficitul de ACTH

Deficitul de hormon adrenocorticotrop produce insuficiență suprarenală cu letargie, astenie, greață, vomă, deshidratare, hipotensiune ortostatică şi comă (în cazurile netratate). Dacă insuficiența corticosuprarenală nu este recunoscută şi tratată, poate duce la moarte.

Deficitul de ADH (vasopresină)

Deficitul de vasopresină este consecința disfuncției de la nivelul hipofizei posterioare şi produce diabet insipid cu poliurie, polidipsie şi nicturie.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul deficitului de hormoni hipofizari a fost discutat individual pentru fiecare hormon. Pentru evaluarea rezervei hipofizei anterioare se poate folosi testul bolus-ului qvadruplu (Tabelul 65-3). Hormonii de eliberare hipotalamici TRH, CRF, GHRH şi GnRH sunt administrați intravenos secvențial la 1 minut, urmați de recoltarea probelor venoase pentru măsurarea hormonilor hipofizei anterioare. Acest test este rareori necesar.

Tabel 65-3 Peptidele hipotalamice administrate în testul cvadruplu pentru evaluarea rezervei hipofizare anterioare

Factor de eliberare hipotalamic	Hormonul hipofizar măsurat
TRH 200 µg	TSH, PRL
CRF 1 µg/kg	ACTH
GHRH 1 µg/kg	GH
GnRH 100 µg	FSH, LH

ACTH =corticotropina; CRF=factorul de eliberare al corticotropinei; FSH=hormonul foliculostimulant; GH=hormonul de creştere; GHRH=factorul de eliberare al hormonului de creştere; GnRH=hormonul de eliberare al gonadotropilor; LH-hormon luteinizat; PRL=prolactină; TRH=hormonul de eliberare al tirotropinei; TSH=hormon de stimulare tiroidiană (tirotropină).

Tratament

Pacienții cu panhipopituitarism trebuie să aibă un tratament de substituție adecvat cu tiroxină, glucocorticoizi și steroizi sexuali. Copiii cu statură mică consecutivă deficitului de GH necesită terapie de substituție cu hormon de creștere. La adulții cu deficit de GH, terapia de substituție cu hormon de creștere nu are o valoare bine definită. Terapia cu testosteron la bărbați restabilește libido-ul și potența, creșterea bărbii și forța musculară. Terapia de substituție estrogenică la femei menține caracterele sexuale secundare și previne apariția bufeurilor. De asemenea, pentru a induce ovulația se pot administra intramuscular gonadotropi umani de menopauză și gonadotropi corionici umani (hCG) sau GnRH cu ajutorul pompei de infuzie. În cazul pacienților cu deficit combinat de TSH și ACTH, substituția cu glucocorticoizi trebuie introdusă înaintea tiroxinei deoarece tratamentul cu tiroxină poate agrava insuficiența suprarenală și poate precipita insuficiența acută.

SINDROMUL "EMPTY-SELLA" (ȘA TURCEASCĂ LIBERĂ)

Sindromul empty sella apare când membrana arahnoidă herniază printr-o diafragmă incompetentă (de proastă calitate), și se extinde în interiorul șeii turcești pe care-l umple parțial cu lichid cefalorahidian având drept consecință compresia hipofizei: sindromul "empty-sella" primar reprezintă cea mai comună cauză de șa turcească mărită. El este consecința unui defect congenital al diafragmei șeii, frecvent întâlnit la femeile obeze, pacienții hipertensivi sau pacienții cu presiune intracranială crescută. Sindromul "empty-sella" secundar apare după intervenții chirurgicale pe hipofiză sau radioterapie, sau după infarctul hipofizar postpartum (sindromul Sheehan).

Sindromul "empty-sella" este frecvent asimptomatic și este detectat de obicei întâmplător pe imagini craniale efectuate de rutină. Unii pacienți prezintă cefalee cronică. Anomaliile câmpului vizual sunt foarte rare. Funcția endocrină este de obicei normală; cu toate acestea, s-au raportat cazuri de hipopituitarism parțial. Prin urmare sunt necesare evaluări ale funcției hipofizei anterioare pentru a exclude deficitele izolate sau multiple ale hormonilor hipofizari. Diagnosticul sindromului "empty-sella" este confirmat de RMN care evidențiază fluid în șaua turcească.

TUMORILE HIPOFIZARE

Hipofiza conține cinci tipuri diferite de celule; fiecare linie celulară poate genera singură, sau în combinație cu altele, adenoame hipofizare care secretă hormonii specifici. De asemenea, tumorile hipofizare pot fi "nefuncționale". Aceste tumori nu secretă hormoni biologic activi, dar pot secreta subunitatea α comună hormonilor glicoproteici. Cele mai frecvente tumori hipofizare sunt prolactinoamele. Tumorile hipofizare au de obicei caracter benign. Carcinoamele hipofizare cu metastaze la distanță au fost raportate izolat. Tumorile hipofizare secretorii sunt diagnosticate de obicei datorită tabloului clinic determinat de hipersecreția unui hormon trop hipofizar.

Astfel, adenoamele care secretă GH determină acromegalie, prolactinoamele au drept consecință amenoree și galactoree la femei sau disfuncții sexuale la bărbați, iar adenoamele care secretă ACTH produc boala Cushing. Tumorile hipofizare voluminoase (secretorii sau nu) pot da semne și simptome generate de presiunea exercitată asupra structurilor învecinate. Cefaleea este un simptom frecvent, datorat probabil presiunii exercitate assupra diafragmei șeii turcești. Dacă tumora se extinde în spațiul suprasellar, poate comprima chiasma optică cu modificarea consecutivă a câmpului vizual: hemianopsie bitemporală sau deficit bitemporal superior. Extensia laterală în sinusul cavernos poate da oftalmoplegie, diplopie sau ptoză palpebrală ca urmare a compresiei perechilor III, IV, V și VI de nervi cranieni. Compresia pe țesutul hipofizar normal din jurul unei formațiuni tumorale voluminoase are dreept rezultat hiposecreția unuia sau mai multor hormoni tropi hipofizari, tabloul clinic fiind reprezentat de semne și simptome de hipopituitarism. Leziunile distructive hipofizare duc la deficite hormale care apar într-o ordine cronologică caracteristică: inițial GH, urmat de LH/FSH, apoi TSH, ACTH și în final PRL.

Prolactinoamele

Microprolactinoamele sunt prezente de obicei la femei, în timp ce macroprolactinoamele sunt mult mai frecvente la bărbați. La femei, hiperprolactinemia produce hipogonadism hipogonadotropic, cu deficit estrogenic consecutiv. Nivelul gonadotropilor este normal, iar nivelul steroizilor sexuali este scăzut. Prolactina inhibă pulsațiile secreției de gonadotropi și anulează "vârful" secreției de LH de la mijlocul ciclului producând anovulație. În cazul bărbaților cu hiperprolactinemie, nivelul testosteronului plasmatic este de obicei supresat.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al hiperprolactinemiei este același, indiferent de etiologie. Diagnosticul prolactinoamelor este pus mai devreme la femei care prezintă cicluri menstruale neregulate, comparativ cu bărbații care prezintă scăderea libidou-lui și impotență.

Dintre femeile cu hiperprolactinemie, 90% prezintă amenoree, galactoree sau infertilitate. Dacă prolactinomul se dezvoltă înainte de apariția menarhei, adolescentele prezintă amenoree primară. Prolactinoamele sunt cauza amenoreei secundare în 15-20% din cazuri. Anovulația produce infertilitate. Galactoreea poate fi asociată cu dereglarea ciclurilor menstruale sau poate apare înainte sau după debutul acesteia; nu este întotdeauna foarte evidentă clinic, uneori fiind detectată doar la examinarea sânilor.

Deficitul estrogenic produce osteopenie, atrofia mucoasei vaginale, bufeuri și iritabilitate. Prolactina stimulează producerea de androgeni suprarenali, iar excesul de androgeni duce la creștere ponderală și hirsutism. Hiperprolactinemia poate fi asociată cu anxietate și depresie. Bărbații prezintă de obicei scăderea libido-ului și impotență determinate de hipogonadism.

Aceste simptome nu sunt asociate de obicei cu prolactinomul; prin urmare momentul diagnosticului este întârziat până la apariția modificărilor vederii, cefaleei și a hipopituitarismului.

Diagnostic

Secreția de prolactină este modificată în unele situații fiziologice, (sarcină, stress, stimularea mameloanelor), de anumite medicamente (fenotiazine, metildopa, cimetidină, metoclopramid) și în boli ca hipotiroidismul, insuficiență renală cronică, leziunile peretului toracic. Aceste situații asociază frecvent o creștere ușoară a nivelului prolactinei; oricum existența unui prolactinom implică creșterea concentrației prolactinei peste 200 ng/ml. Diagnosticul prolactinomului trebuie confirmat de investigații imagistice (RMN).

Tratament

Tratamentul farmacologic cu bromocriptină, un agonist al dopaminei, în doze de 2,5 până la 15 mg/zi administrat oral în mai multe prize, duce la restaurarea funcției gonadice și a fertilității în majoritatea cazurilor. La un număr semnificativ de pacienți cu macroadenoame bromocriptina produce regresia tumorii. Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții cu defecte de câmp vizual sau simptome neurologice. Procedeul de elecție îl constituie microchirurgia transsfenoidală. Pacienții care nu tolerează bromocriptina sau rămân cu tumori reziduale postoperator, pot beneficia de radioterapie, cu toate că hipopituitarismul este destul de frecvent după radioterapie.

Acromegalia și Gigantismul

Excesul de hormon de creștere în copilărie produce gigantism, în timp ce apariția hipersecreției la adulți, când epifizele oaselor lungi sunt închise, produce acromegalie, cu creștere locală excesivă a oaselor în zona acrală. Hipersecreția hormonului de creștere este în majoritatea cazurilor determinată de un adenom hipofizar secretant de GH. Secreția ectopică de GH a fost descrisă în asociație cu tumorile pancreatice, de sân sau pulmonare. Secreția ectopică de GHRH poate fi asociată cu tumorile insulelor pancreatice și cu carcinoamele bronșice sau intestinale. Ambele situații (secreția ectopică de GH și respectiv de GHRH), se prezintă clinic ca acromegalie, dar sunt extrem de rare.

Tabel 65-4 Tabloul clinic al acromegaliei

Tipul modificării	Modificarea	Manifestarea clinică
Somatică	Modificări acrale	Creșterea mâinilor și picioarelor
	Modificări musculoscheletale	Artralgii Prognatism Malocluzia arcadelor dentare Sindrom de canal carpian Miopatie proximală
	Modificări cutanale	Transpirație profuză
	Modificări la nivelului colonului	Polipi, carcinom
	Modificări la nivelul sistemului cardiovascular	Cardiomegalie Hipertensiune
	Visceromegalie	Limba Tiroida Ficatul
Endocrino-metabolică	Midificări la nivelul aparatului genital	Tulburări menstruale Galactoree Scăderea libido-ului
	Modificări la nivelul metabolismului glucidic	Toleranță inadecvată la glucoză Diabet zaharat
	Modificări la nivelul metabolismului lipidic	Hipertrigliceridemie

Tabloul clinic

Debutul acromegaliei este insidios, astfel încât de cele mai multe ori este nevoie de câțiva ani până la diagnosticul modificărilor caracteristice ale fizionomiei. Acromegalia netratată duce la creșterea morbidității și mortalității în ultima parte a evoluției bolii. Semnele clasice ale acromegaliei sunt: creșterea mâinilor și a picioarelor și îngroșarea trăsăturilor feței, lărgirea sinusurilor frontale cu marginea supraorbitară proeminentă și creșterea anterioară și inferioară a mandibulei cu prognatism consecutiv și lărgirea spațiilor interdentare. Datorită creșterii mâinilor și picioarelor, pacienții relatează creșterea în timp a "numărului" la pantofi, mănuși sau inele. Modificările osoase și la nivelul țesuturilor moi sunt asociate cu manifestări sistemice endocrine și metabolice. (Tabelul 65-4).

Diagnostic

Modificările clasice acrale din acromegalie sunt mediate de IGF1 (factorul de creștere insulin-like). Nivelul IGF1 este crescut la toți pacienții cu acromegalie. Confirmarea biochimică a diagnosticului se face cu dozarea GH-ului la 2 ore după încărcarea orală cu glucoză. RMN sau tomografia computerizată efectuate la nivelul hipofizei ajută la localizarea și evaluarea dimensiunilor tumorii. Diametrul tumorilor hipofizare din acromegalie depășește 1 cm în 90% din cazuri. Dacă nu este detectată o formațiune hipofizară, trebuie evaluată posibilitatea unei secreții ectopice de GH sau GHRH prin investigații imagistice la nivelul toracelui și abdomenului.

Tratament

Microchirurgia transsfenoidală este terapia inițială de elecție, doarece reduce rapid nivelul GH și are o morbiditate scăzută. Rata de vindecare este proporțională cu mărimea tumorii preoperator, fiind de 90% în cazul tumorilor mici sau de mărime medie (<2cm). Radioterapia este o metodă eficace de reducere a secreției excesive de GH; cu toate acestea, intervalul de timp scurs până la instalarea efectului este destul de lung, iar incidența hipopituitarismului este crescută. Ca tratamente farmacologice sunt utilizate bromocriptina și octreotidul. Bromocriptina inhibă secreția de GH doar la o mică parte din pacienții cu acromegalie. Octereotidul acetat, un omolog cu acțiune prelungită a somatostatinei, este foarte eficace: reduce nivelul GH și al IGF1 la normal la majoritatea pacienților tratați, iar în unele cazuri s-a raportat reducerea tumorii sub tratament. Octerotidul se adminsitrează cronic, sub formă de injecții subcutanate în trei prize zilnice. Efectele adverse sunt: diaree, crampe abdominale, flatulență și litiază biliară asimptomatică.

Tumorile hipofizare secretante de ACTH

(vezi cap. 67)

Tumorile hipofizare secretante de gonadotropi

Tumorile hipofizare secretante de gonadotropi sunt rare şu au fost descrise mai ales la bărbaţi. Majoritatea tumorilor au dimensiuni mari în momentul diagnosticului şi secretă în exces numai FSH. Pacienţii prezintă de obicei semne şi simptome datorate presiunii locale, cum sunt modificările câmpului vizual. Pot prezenta de asemenea hipogonadism cu testosteron plasmatic scăzut sau normal cu normo- sau oligospermie datorită fenomenului de "down-regulation" indus de nivelele crescute ale gonadotropilor hipofizari. Rareori, excesul de LH poate stimula secreţia de testosteron. Rezecţia chirurgicală a adenoamelor secretante de gonadotropi constituie tratamentul de elecţie. Oricum, radioterapia consecutivă intervenţiei chirurgicale este frecvent necesară pentru a controla adecvat hipersecreţia de LH/FSH.

Tumorile hipofizare secretante de TSH

Aceste tumori sunt extrem de rare, au tablou clinic de hipertiroidism, guşă, cu secreţie crescută de TSH şi nivele serice crescute ale hormonilor tiroidieni. Tumorile secretante de TSH sunt de obicei plurihormonale secretând atât hormon de creştere, prolactină, subunitatea α a hormonilor glicoproteici, cât şi TSH. Iniţial, blocul tumoral este redus chirurgical sau prin radioterapie. Aceste tumori sunt frecvent rezistente la tratament, necesitând intervenţii chirurgicale succesive sau multiple doze de radioterapie. Pentru scăderea secreţiei de TSH la aceşti pacienţi se poate folosi octreotidul acetat; în unele cazuri s-a raportat şi micşorarea dimensiunilor tumorei sub tratament cu octreotid. Pentru controlul tirotoxicozei este uneori necesară ablaţia tiroidei cu ^{131}I sau chirurgical.

HIPOFIZA POSTERIOARĂ

Hipofiza posterioară secretă hormon antidiuretic (ADH) sau vasopresină şi ocitocină. Aceşti hormoni sunt sintetizaţi la nivelul corpilor neuronali din nucleii supraoptic şi paraventricular din hipotalamus; aceşti neuroni se întind din hipotalamus până în hipofiza posterioară. Hormonul antidiuretic, un nonapeptid de 1084 daltoni cu o structură inelară şi punţi bisulfidice, intervine în reglarea balanţei hidrice şi este un puternic vasoconstrictor. ADH se leagă de receptorii din tubii renali crescând permeabilitatea pentru apă la nivelul epiteliului membranei luminale a ductului colector cu stimularea consecutivă a reabsorbţiei apei. Efectul maximal al ADH îl reprezintă producerea unui volum mic de urină concentrată cu osmolaritate crescută (până la 1200 mOsm/kg). Deficitul de ADH duce la producerea unui volum mare de urină diluată (până la 100 mOsm/kg). Pe lângă efectul asupra tubilor renali, ADH-ul se leagă de asemenea de receptorii arteriolelor periferice producând vasoconstricţie cu creşterea - consecutivă a presiunii vasculare. Oricum, hormonul antidiuretic produce şi bradicardie şi inhibiţia activităţii nervoase simpatice, cu rol de compensare parţială a efectului presor.

Deficitul de ADH sau rezistenţa rinichiului la ADH produce diabet insipid care se manifestă cu poliurie şi polidipsie. Secreţia inadecvată de ADH în cantitate crescută produce sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic cu hiponatremie consecutivă.

Ocitocina, un nonapeptid de 1007 daltoni care are de asemenea structură inelară şi punţi bisulfidice produce contracţia muscţulaturii netede uterine. Eliberarea ei este declanşată de stimularea mameloanelor şi produce excreţia laptelui prin contracţia celulelor mioepiteliale din ductele mamare ca răspuns la stimularea mamelonară.

Tabel 65-5 Etiologia Diabetului Insipid (DI)

Cauze ale DI central
Idiopatic
Familial
Hipofizectomie
Afecţiuni infiltrative ale hipotalamusului şi hipofizei posterioare:
Histiocitoza cu celule Langerhaus
Granulom
Infecţii
Tumori (intraselare şi supraselare)
Autoimune
Cauze ale DI nefrogen
Idiopatic
Familial
Boli renale cronice, de exemplu: pielonefrită cronică, boală polichistică renală sau boală chistică medulară renală
Hipopotasemia
Hipercalcemia
Anemia cu cel "în seceră"
Medicamente:
Litiu
Fluoruri
Demelociclină
Colchicină

DIABETUL INSIPID (DI)

Diabetul insipid este consecinţa lipsei hormonului antidiuretic. DI poate avea cauză centrală (neurogen) când hipofiza posterioară nu secretă cantităţi adecvate de ADH, sau poate fi nefrogen când rinichiul nu răspunde la nivele serice adecvate de ADH. Indiferent de cauză, pacienţii sunt poliurici, producând cantităţi foarte mari de urină diluată. Acest fapt produce deshidratare celulară şi extracelulară care provoacă sete şi consecutiv, polidipsie. Cauzele DI central sunt total diferite de cele care produc DI nefrogen (tabelul 65-5). Unele cauze de hipopituitarism în special cazurile care implică şi hipotalamusul pot determina şi diabet insipid.

Diagnosticul diferenţial

Diabetul insipid (central sau nefrogen) trebuie diferenţiat de polidipsia primară. Polidipsia primară este o afecţiune compulsivă psihotică manifestată ca o dereglare a setei în care pacienţii ingeră zilnic cantităţi excesive de apă (până la 5 litri). Acest fapt duce la scăderea secreţiei de ADH şi diurează apoasă consecutivă. O posibilă diferenţă clinică între cele două boli ar putea fi faptul că pacienţii cu DI preferă băutruile reci. Pentru a confirma diagnosticul de DI şi a-l diferenţia de polidipsia primară se folosesc mai multe teste. În primul rând, se recoltează simultan probe de sânge şi urină, în mod aleator în decurs de 24 ore. În DI (central sau nefrogen) diureza inadecvată face ca osmolaritatea urinei să fie mai mică decât cea a plasmei. Osmolaritatea plasmatică poate fi crescută, în

funcție de starea de hidratare a pacientului. Oricum, în cazul polidipsiei psihogene atât plasma cât și urina sunt diluate.

Principalul test folosit pentru evaluarea poliuriei este proba setei. Pacientul nu primește lichide timp de 12-18 ore, iar greutatea corporală, tensiunea arterială, volumul urinar, greutatea specifică a urinei (densitatea), osmolaritatea plasmatică și urinară sunt măsurate la intervale de două ore. Pacientul trebuie supravegheat cu atenție întrucât în cazul diabetului insipid deshidratarea și hipotensiunea apar rapid în cazul deprivării de lichide. Testul se întrerupe dacă greutatea corporală scade mai mult de 3%. Răspunsul normal la proba de sete este reprezentat de scăderea debitului urinar la 0,5 ml/minut cu o creștere a concentrației urinare la o valoare superioară celei plasmatice. Pacienții cu diabet insipid, (indiferent de tip) continuă să elimine un volum mare de urină diluată (greutatea specifică mai mică de 1005 [200 mOsm/kg de apă]) în ciuda deprivării de apă. Pacienții cu polidipsie pshihogenă prezintă creșteri ale osmolarității urinare la valori mai mari decât cea plasmatică. Proba de sete este continuată până când osmolaritatea urinei rămâne constantă (o creștere mai mică de 30 mOsm/kg/oră timp de trei ore succesive). În acest moment, se administrează s.c. 5 μg de hormon antidiuretic și se măsoară osmolaritatea urinară după o oră. Osmolaritatea urinară ajunge la valori superioare celei plasmatice în cazul pacienților cu diabet insipid complet central, în timp ce în cazul pacienților cu diabet insipid nefrogen, osmolaritatea urinară crește cu mai puțin de 50%, ca răspuns la vasopresină. În cazul diabetului insipid parțial de tip central creșterea osmolarității urinare este sub 50% în timp ce pacienții cu polidipsie primară au o creștere sub 10%. Concentrația serică a hormonului antidiuretic ar trebui măsurată în timpul testului. Pacienții cu DI nefrogen au nivele serice de ADH normale sau crescute în timpul testului, în timp ce pacienții cu DI central complet au nivele de ADH supresate. Pacienții cu DI parțial central prezintă o creștere mai mică decât valoarea normală a nivelului ADH în timpul testului setei.

Tratament

DI central

Cea mai folosită substanță în tratamentul DI este desmopresina acetat, un analog sintetic al ADH, administrat oral sau intranazal. Frecvența dozelor administrate este determinată de severitatea DI. Monitorizarea tratamentului se face prin determinări regulate ale sodiului și osmolarității plasmatice.

Diabetul insipid nefrogen

Evoluția afecțiunii de bază trebuie împiedicată atât timp cât este posibil. Tratamentul specific al DI nefrogen are drept scop menținerea unei depleții minime de sodiu cu reducerea cantității de solvați din rinichi și creșterea consecutivă a reabsorbției tubulare proximale. Pentru atingerea acestui obiectiv, se folosesc de regulă diureticele și restricția de sare.

SIADH

Sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH) este caracterizat de concentrații plasmatice ale ADH prea mari comparativ cu osmolaritatea plasmei, având drept consecință retenția hidrică cu hiponatremie și scăderea osmolarității plasmatice (<280 mOsm/kg). Osmolaritatea urinară este crescută discordant față de osmolaritatea plasmatică și atinge valori mai mari decât aceasta. Diagnosticul poate fi pus numai în absența hipervolemiei (sindrom nefrotic, insuficiență cardiacă, ciroză) și cu o funcție renală, suprarenală și tiroidiană normală. Simptomatologia și tabloul clinic depind de gradul de hiponatremie și gradul de scădere al osmolarității plasmatice. La valori ale sodiului plasmatic de 115-120 mEg/l pot apare cefaleea, anorexia, voma și confuzia, iar în cazul valorilor sub 110 mEg/l pacientul prezintă: dezorientare, stupoare, comă, comițialitate, paralizii și semne neurologice.

Tabel 65-6 Afecțiuni care asociază sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)

Tipul afecțiunii	Afecțiunea
Pulmonară	Malignă: Carcinom cu celule mici Benignă: Tuberculoză Pneumonia (virală, bacteriană) Abcesul
Sistem nervos central	Meningita (virală, bacteriană, tbc, micotică) Abces cerebral Traumatism cranian
Efecte secundare medicamente	Clofibrat Clorpropamidă Ciclofosfamidă Fenotiazine Carbamazepină
Tumori (producție ectopică de ADH)	Limfomul Sacomul Carcinom duodenal sau pancreatic

Cauze

Mai multe cauze benigne și maligne pot fi asociate cu SIADH (vezi tabelul 65-6).

Tratament

În primul rând tratamentul trebuie să se adreseze bolii de bază. Obiectivele tratamentului sunt normalizarea osmolarității plasmei și evitarea expansiunii lichidului extracelular. Având în vedere aceste obiective, restricția de lichide constituie "cheia de boltă" a tratamentului SIADH.

BIBLIOGRAFIE

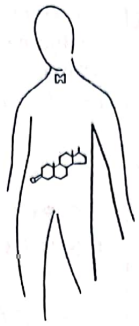
Cunnah D, Besser M: Management of prolactinomas. Clin Endocrinol 1991; 34:231.

Klinbanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormonesecreting pituitary adenomas. N Engl L Med 1991; 324:822.

Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. *In* Wilson J, Foster DW (eds.): Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992

Vance ML: Hypopituitarism. N Engl J Med 1994; 330:1651.

66



Glanda tiroidă

Glanda tiroidă secretă tiroxină (T4) şi într-o proporţie mică tri iodotironina (T3), hormoni care modulează utilizarea energiei şi producerea de caldură în organism şi facilitează creşterea. Glanda tiroidă este compusă din doi lobi laterali uniţi printr-un istm. Greutatea tiroidei la adult este de aproximativ 10-20 mg. Microscopic, tiroida este alcatuită din mai mulţi foliculi conţinând coloid înconjurat de un singur strat de epiteliu tiroidian. Celulele foliculare sintetizează tiroglobulina care este depozitată în coloid. Biosinteza hormonilor tiroidieni T_4 şi T_3 are loc prin iodinarea moleculelor de tirozină din tiroglobulină.

FIZIOLOGIA HORMONILOR TIROIDIENI

Sinteza hormonilor tiroidieni

Aportul de iod din dietă este esenţial pentru sinteza hormonilor tiroidieni. Cantitatea zilnică de iod recomandată este de 150 µg. Nivelul mediu de iod din dieta americană (SUA) este de 250-750 µg/zi datorită suplimetării alimentelor cu iod. Iodul este transformat în iod anorganic (I^-) la nivelul stomacului după absorbţia rapidă din tractul gastro-intestinal, I^- se distribuie în lichidul extracelular. Celulele foliculare tiroidiene transportă activ iodul din fluxul sanguin prin membrana bazală foliculară. Iodul captat este oxidat enzimatic cu ajutorul peroxidazei tiroidiene; aceeaşi peroxidaza mediază şi iodinarea reziduurilor de tirozină din tiroglobulina ducând la formarea monoiod-tirozinei (MIT) şi di-iodotirozinei (DIT). Moleculele de iodotirozină se culpează pentru a forma tiroxina (3, 5, 3`, 5` - tetra-iodotironină) sau triiodotironină (3, 5, 3`- tri-iodotironină). Dupa iodinare, tiroglobulina conţinând moleculele nou formate de T_4 şi T_3 este stocată în foliculi. Secreţia de T_4 şi T_3 liber în circulaţie are loc după digestia proteolitică a tiroglobulinei. Secreţia de hormoni toroidieni este stimulată de tirotropină (TSH). MIT şi DIT sunt de asemenea eliberate în urma digestiei proteolitice; tirozin diodinază deiodinează MIT şi DIT în interiorul glandei tiroide iar iodul eliberat reintra în rezerva tiroidiană.

Transportul hormonilor tiroidieni

Tiroxina şi T_3 sunt legaţi strâns de proteine transportoare serice. Fracţia liberă reprezintă componenta biologic activă şi este reprezentată de numai 0,04% din totalul T_4 şi respectiv 0,4% din totalul T_3. Cele trei proteine principale transportoare ale hormonilor tiroidieni sunt: tiroxine-binding globulin (TBG), tiroxine-binding prealbumine (TBPA) şi albumina.

Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni

Glanda tiroidă normală secretă zilnic aproximativ 100 nmoli de T_4, 5 nmoli de T_3 şi mai puţin de 5 nmoli de reverse T_3, o formă biologic inactivă de T_3. Mare parte din T_3 circulantă derivă din 5`-deiodinarea tiroxinei serice la nivelul ţesuturilor periferice. Aproximativ 35 nmol de $T_3$ derivî zilnic din $T_4$. Deiodinarea tiroxinei poate avea loc la nivelul ciclului exterior (5`-deiodinare) rezultând T_3 (3, 5, 3`- triiodotironină) sau la nivelul ciclului interior rezultând reverse $T_3$ (3, 3`, 5` - triiodotironină). T_3 este de 3-8 ori mai activă decât T4. Diferite iodotirozin deiodinaze catalizează monodeiodinarea T_4 în T_3 sau reverse T_3 (r T_3).

Controlul funcţiei tiroidiene (Fig. 66-1)

Hormonul hipotalmic de eliberare al tirotropinei este transportat prin sistemul port hipotalamo-hipofizar la nivelul hipofizei anterioare unde se leagă de receptorii tiroidieni şi stimulează sinteza şi eliberarea TSH. Tirotropina (TSH), la rândul ei, creşte captarea tiroidiană a iodului şi iodinarea tiroglobulinei şi creşte eliberarea T_3 şi T_4 din glanda tiroidă prin stimularea hidrolizei tiroglobulinei. TSH-ul stimulează de asemenea creşterea celulelor tiroidiene; excesul de TSH duce în timp la mărirea de volum a tiroidei (guşa). Eliberarea TRH şi TSH-ului este inhibată prin feedback negativ exercitat de nivelele circulante de T_3 şi T_4.

Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni exercită efecte metabolice în diferite ţesuturi ale organismului prin creşterea consumului de oxigen şi a producţiei de căldură, stimulând astfel rata metabolismului bazal. Hormonii tiroidieni exercită de asemenea efecte specifice în diferite organe şi sistemele ale organismului

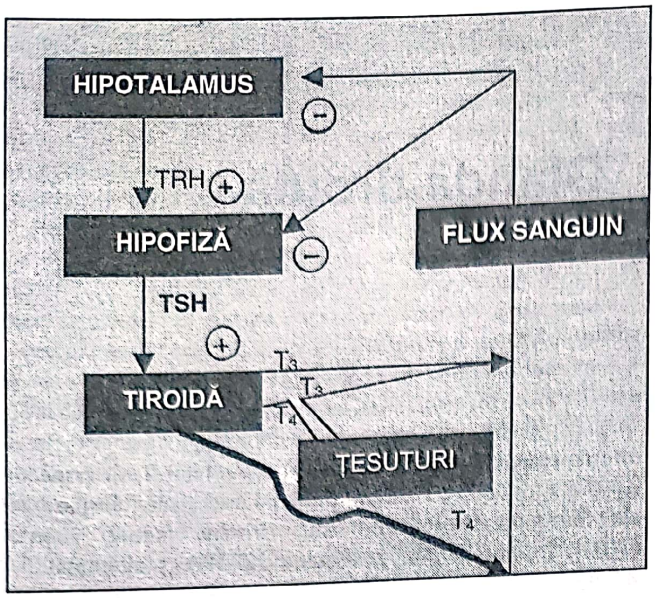


Figura 66-1

Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană. T3=triiodotironină; T4=tiroxină; TRH=hormon de eliberare a tirotropinei (tiroliberină); TSH=hormon de stimulare tiroidiană (tirotropinăă)

(tabelul 66-1). Aceste efecte sunt exacerbate în hipertiroidism și diminuate în hipotiroidism, fiind răspunzătoare de tabloul clinic al celor două boli.

INVESTIGAREA TIROIDEI

Investigarea tiroidei poate avea drept scop status-ul funcțional (eutiroid, hipotiroid sau hipertiroid) și etiologia disfuncțiilor tiroidiene, sau anomaliile structurale ale glandei tiroide care pot fi responsabile de disfuncția tiroidiană.

Tabel 66-1 Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni

Efecte cardiovasculare	Creșterea frecvenței și debitului cardiac
Efecte gastrointestinale	Creșterea motilității intestinale
Efecte scheletice	Creșterea rezorbției și turnoverului osos
Efecte pulmonare	Menținerea mecanismului de control normal (hipoxic și hipercapnic) al centrului respirator
Efecte neuromusculare	Creșterea turnoverului proteinelor musculare și creșterea vitezei de contracție și relaxare a mușchilor
Efecte asupra metabolismului lipidic și glucidic	Creșterea gluconeogenezei și glicogenolizei hepatice și a absorbției intestinale de glucoză; creșterea sintezei de colesterol și degradării, creșterea lipolizei
Efecte pe sistemul nervos simpatic	Creșterea numărului de receptori beta adrenergici din inimă, mușchii scheletici, limfocite și celule adipoase; scăderea receptorilor alfaadrenergici; creșterea sensibilității la catecolamine
Efecte pe sistemul hematopoietic	Creșterea 2,3-difosfogliceratului din eritrocite cu facilitarea disocierii oxigenului având drept consecință creșterea oxigenului disponibil la nivelul țesuturilor

Structura și funcția tiroidiană pot fi evaluate prin diferite investigații: 1) nivelul seric al hormonilor tiroidieni, 2) evaluarea dimensiunilor și arhitecturii glandei tiroide, 3) măsurarea anticorpilor antitiroidieni și 4) biopsia glandei tiroide (prin aspirație cu ac fin [FNA - fine needle aspiration]).

Determinarea concentrației serice a hormonilor tiroidieni

T4 și respectiv T3 seric total reprezintă cantitatea totală de hormoni care circulă atât legată de proteinele transportoare cât și liber în circulație, măsurate prin metode radioimune. Nivelele de T_4 și T_3 totale sunt crescute în hipertiroidism și scăzute în hipotiroidism. Modificările concentrației serice a proteinelor transportoare au drept rezultat modificarea nivelelor de T_3 și T_4 totale dar nu și al nivelelor serice de T_3 și T_4 libere. Creșterea TBG (ca de exemplu în sarcină sau terapie cu estrogeni) duce la creșterea T_3 și T_4 totale în absența hipertiroidismului. Similar, T_3 și T_4 totale sunt scăzute în condiții de eutiroidism în cazul în care proteinele transportoare sunt scăzute (de exemplu: ciroza sau sindrom nefrotic). Prin urmare, trebuie determinate și concentrațiile serice ale hormonilor tiroidieni liberi care reflectă activitatea lor biologică. Concentrația tiroxinei libere poate fi estimată calculând indicele de T_4 liber sau poate fi măsurată direct prin dializă. *Indicele de tiroxină liberă* (free-thyroxine index-FTI) este o metodă indirectă de estimare a tiroxinei libere. Este obținut prin înmulțirea tiroxinei totale cu valoarea T_3 legată de rezina care este invers proporțională cu locus-urile de legare ale proteinei transportoare (TBG).

Tiroxina liberă (free T4) poate fi măsurată direct prin dializă. Metoda constă în dializa directă de echilibru sau ultrafiltrarea serului nediluat cu măsurarea cantitativă ulterioară a tiroxinei libere; această metodă separă hormonul liber de cel legat de proteine fără a strica echilibrul dintre cele două forme.

Măsurarea directă a tiroxinei libere este mai precisă și este preferată determinării indexului de tiroxină liberă (FTI).

TSH-ul seric este măsurat cu ajutorul unei metode imuno-radiometrice de generația a treia care implică cel puțin doi anticorpi monoclonali diferiți pentru diferite regiuni ale moleculei de TSH; această metodă are o precizie foarte mare în măsurarea nivelelor scăzute de TSH.

În consecință, determinarea ultrasensibilă a TSH-ului poate stabili diagnosticul de hipertiroidism primar și hipertiroidism subclinic când nivele TSH sunt supresate. În hipotiroidismul primar (tiroidian), nivelul TSH-ului seric este crescut peste limita normală. În hipotiroidismul secundar (hipofizar) sau terțiar (hipotalmic) TSH-ul seric este de obicei scăzut dar poate fi și normal.

Măsurarea *tiroglobulinei serice* este utilă în urmărirea pacienților cu carcinom folicular sau papilar. După tiroidectomie sau ablație cu ^{131}I, nivelul tiroglobulinei trebuie să rămână sub 10 µg/l. O concentrație mai mare de 10 µg/l indică prezența metastazelor.

Determinarea calcitoninei este extrem de valoroasă în diagnosticul cancerului medular al tiroidei și în cadrul monitorizarii terapiei carcinomului medular.

Imagistica tiroidei

Iodul 123 (^{123}I) sau pertehnatatul de tehneţiu 99m (^{99m}Tc) se folosesc pentru evaluarea funcţională a glandei tiroide (captare şi scanare tiroidiană). După administrare, aceşti radionuclizi se concentrază la nivelul tiroidei. În consecinţă, prin scanarea ulterioară a tiroidei cu ajutorul gamma-camerei, se obţin informaţii despre mărimea şi forma glandei şi despre localizarea zonelor funcţionale din glandă (scintigrama tiroidiană). Nodulii tiroidieni funcţionali sunt numiţi noduli "calzi"; nodulii "reci" sunt nonfuncţionali. Nodulii reci sunt asociaţi de obicei cu un proces malign: 16%din nodulii reci extirpaţi chirurgical sunt maligni.

Echografia tiroidiană este folositoare în diferenţierea nodulilor solizi de cei chistici. De asemenea ghidează operatorul în cursul biopisiei tiroidiene cu ac fin (FNA) în cazul nodulurilor profunzi care se palpează greu.

Anticorpii tiroidieni

În ser pot fi măsuraţi anticorpi formaţi măsuraţi împotriva diferitelor componente antigenice ale glandei tiroide incluzând tiroglobulina (thyroglobulin antibody-TgAb), peroxidaza tiroidiană (thyroid peroxidaze antibody-ATPO Ab numiţi înainte anticorpi antimicrozonali) şi receptorul pentru TSH (thyroid receptor antibody-TRAb). Titrul crescut al anticorpilor Tg Ab sau ATPO Ab sugerează o boală autoimună tiroidiană. Un titru crescut de anticopri stimulatori antireceptor tiroidian este găsit în boala Graves (vezi mai jos).

Biopsia tiroidiană

Aspirarea de material celular dintr-un nodul tiroidian cu ajutorul unui ac fin (FNA) este cea mai bună metodă de diferenţiere între procesele maligne şi cele beninge. Metoda necesită însă probe tisulare adecvate şi un citolog experimentat care să le interpreteze.

HIPERTIROIDISMUL

Tirotoxicoza este un sindrom clinic determinat de creşterea nivelelor serice ale hormonilor tiroidieni. Modificările clinice ale tirotoxicozei sunt atât consecinţa directă a efectelor fiziologice ale hormonilor tiroidieni cât şi ale creşterii sensibilităţii la catecolamine. Tahicardia, tremorul, anxietatea, transpiraţia şi retracţia palpebrală sunt determinate de hipersensibilitatea la catecolamine.

Semne şi simptome de hipertiroidism

În tabelul 66-2 sunt enumerate semnele şi simptomele hipertiroidismului cu frecvenţa apariţiei lor. Criza tirotoxica sau "furtuna tiroidiană" este o complicaţie redutabilă a hipertiroidismului care poate fi precipitată de intervenţii chirurgicale, terapie cu iod radioactiv sau stress intens (de exemplu diabet zaharat decompensat, infarct miocardic, infecţii acute).

Tabel 66-2 Prevalenţa simptomelor şi semnelor din tirotoxicoză

Simptomul	Prevalenţa %
Nervozitate	99
Transpiraţii abundente	91
Intoleranţă la căldură	89
Palpitaţii	89
Astenie	88
Scădere ponderală	85
Tahicardie	82
Dispnee	75
Oboseală	70
Apetit crecut	65
Simptome oculare	54
Edeme gambiere	35
Diaree	23
Anorexie	9
Semne	**Prevalenţă %**
Tahicardie	100
Guşă	100
Modificarea tegumentelor	97
Tremor	97
Modificări la nivelul tiroidei	77
Semne oculare	71
Fibrilaţie atrială	10
Splenomegalie	10
Ginecomastie	10
Modificări palmare	8

După Williams RH: Tratamentul tirotoxicozei cu tiouracil. J clin. Endocrinol. Metab. 1946; 6:1-22

Sindromul se prezintă ca o exacerbare acută a metabolismului şi simptomelor adrenergice excesive din tirotoxicoză. Pacienţii prezintă febră, "flush", transpiraţii, tahicardie marcată, fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă. Frecvent se asociează agitaţie marcată, nervozitate, delir sau chiar comă. Manifestările gastro-intestinale pot include greaţa, vărsături şi diaree. Hiperpirexia accentuată discordant faţă de celelalte semne clinice constituie semnul distinctiv al furtunei tiroidiene.

Tabel 66-3 Cauze de tirotoxicoză

Cauze comune
Boală Graves
Adenom toxic (solitar)
Guşă polinodulară toxică
Cauze mai puţin frecvente
Tiroidita subacută (granulomatoasă sau de Quervain)
Tiroidita Hashimoto-faza de hipertiroidism tranzitor
Tirotoxicoza factitia
Postpartum (probabil o variantă a tiroiditei silenţioase)
Cauze rare
Struma ovarii
Metastaze de carcinom tiroidian
Mola hidatiformă
Tumori hipofizare secretante de TSH
Rezistenţă hipofizară la T_3 şi T_4

T_3=triiodotironină; T_4=tiroxină; TSH=tirotropină

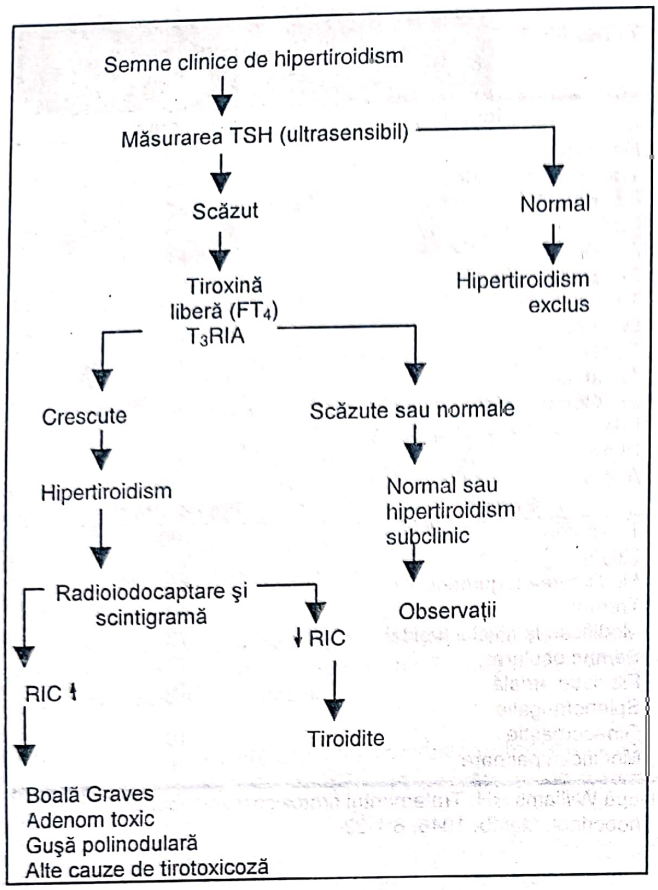


Figura 66-2

Algoritm pentru diagnosticul diferențial al hipertiroidismului; T_3=triiodotironină; T_3RIA=triiodotironină radioimunometric; T_4=tiroxină; TSH=tirotropină

Diagnosticul diferențial

Tirotoxicoza reflectă hiperactivitatea glandei tiroide consecutiv bolii Graves, adenoamelor toxice, guşii polinodulare sau tiroiditei. Oricum, tirotoxicoza mai apare şi în cazul ingestiei crescute de hormoni tiroidieni sau, mai rar, producției ectopice de hormoni tiroidieni-struma ovarii (tabelul 66-3 şi fig. 66-2). Clinic, boala Graves debutează insiduos cu creşterea simetrică a tiroidei, consistența elastică, frecvent cu suflu perceptibil, în timp ce tiroidita debutează acut, iar glanda tiroidă prezintă consistență crescută (dură) la palpare.

BOALA GRAVES

Boala Graves, cea mai frecventă cauză a tirotoxicozei este o boală autoimună, mai frecventă la femei, cu maxim de incidență între 20 şi 40 de ani. Poate asocia una sau mai multe din următoarele trăsături clinice: 1) guşă; 2) tirotoxicoză; 3) afectare oculară de diferite grade, de la lăcrimare, protruzia globilor oculari, paralizia mușchilor extraoculari, până la pierderea vederii consecutiv afectării nervului optic; şi 4) dermopatia tiroidiană manifestată de obicei prin îngroşarea pielii în zona pretibială (care nu lasă godeu) cunoscută sub denumirea de mixedem pretibial.

Fiziopatologie

Tirotoxicoza din boala Graves este datorată producției excesive de anticorpi care se leagă de receptorul TSH-ului. Aceste imunoglobuline cu efect stimulator tiroidian (TSIs-Thyroid -stimulating imunoglobulins) cresc secreția de hormoni tiroidieni şi stimulează creşterea celulelor tiroidiene. Oftalmopatia este rezultatul infiltrării mușchilor extraoculari cu limfocite şi mucopolizaharide consecutiv unei reacții inflamatorii. Reacția inflamatorie care stă la baza modificărilor oculare din boala Graves are probabil drept cauza sensibilizarea limfocitelor la antigeni prezenți atât în mușchii orbitali cât şi în tiroidă.

Tabloul clinic

Manifestările comune ale tirotoxicozei (tabelul 66-1) sunt trăsături clinice caracteristice pacienților tineri cu boala Graves. În plus, pacienții pot avea guşă sau modificările oculare caracteristice bolii Graves. Pacienții vârstnici nu prezintă de obicei un tablou clinic atât de accentuat, condiție caracterizată drept "hipertiroidism aton"; astfel de pacienți pot fi indiferenți, labili emoțional sau pot prezenta scădere în greutate, astenie musculară, insuficiența cardiacă congestivă sau fibrilație atrială rezistente la terapia standard.

Modificările oculare din boala Graves pot fi datorate tirotoxicozei (cum este spasmul pleoapei superioare) sau infiltrării inflamatorii a țesutului orbitar, edemului periorbitar, congestiei şi edemului conjuctivei, protruziei, asteniei mușchilor extraoculari şi/sau afectării nervului optic cu scăderea acuității vizuale.

Mixedemul pretibial (dermopatia tiroidiană) este prezentă la 2-3% dintre pacienții cu boala Graves şi constă în infiltrarea tegumentului, infiltrare care nu pastrează godeu dupa presiune. Onicoliza, caracterizată prin exfolierea unghiilor, este frecventă la pacienții cu boala Graves.

Teste de laborator

Diagnosticul clinic al tirotoxicozei este confirmat de creşterea nivelului tiroxinei libere şi TSH-ul supresat, TSI (imunoglobulinele stimulatoare tiroidiene) sunt frecvent crescute şi determinarea lor este utilă în mod special în cazul pacienților cu simptome oculare care nu prezintă alte semne clinice. Creşterea radioiodocaptarii diferențiază boala Graves de stadiul inițial al tiroiditei subacute sau al tiroiditei Hashimoto în care captarea ^{123}I este scăzută în prezența hipertiroidismului. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau echografia la nivelul orbitei, evidențiază hipertrofia musculaturii orbitare, indiferent dacă pacientul prezintă sau nu semne clinice de oftalmopatie.

Tratament

Pentru hipertiroidismul din boala Geraves se folosesc trei modalități de tratament:

1. Substanțe farmacologice antitiroidiene: tiocarba-midele, propiltiouracilul, methimazolul şi carbimazolul blochează

sinteza de hormoni tiroidieni prin inhibarea peroxidazei tiroidiene. Propiltiouracilul inhibă de asemenea parțial conversia periferică a tiroxinei în T_3. Tratamentul farmacologic trebuie administrat pentru o perioadă lungă de timp (12-18 luni), până când boala intră spontan în remisie. După întreruperea medicației numai un procent mic (20-30%) dintre pacienți ramân în remisie, iar pacienții care fac recidivă trebuie să urmeze o terapie radicală chirugicală sau radioiodoterapie. Efectele secundare ale tiocarbamidelor includ prurit și rash (aprox. 5% dintre pacienți), icter colestatic, artralgii cu caracter acut sau mai rar, agranulocitoza (0,5% dintre pacienți). Pacienții trebuie instruiți să întrerupă medicația în cazul apariției febrei, durerilor faringiene, simptome ce pot sugera agranulocitoză. La începutul tratamentului, în timpul fazei acute a tirotoxicozei, betablocantele atenuează tahicardia, hipertensiunea și fibrilația atrială. Pe măsură ce hormonii tiroidieni ajung la nivelul normal, tratamentul cu beta blocante poate fi scăzut treptat.

2. Iodul radioactiv. În ceea ce privește costul, eficacitatea, comoditatea și efectele secundare pe durată scurtă de timp, iodul radioactiv prezintă avantaje mai mari atât față de intervenția chirurgicală cât și față de terapia cu antitiroidiene de sinteză. ^{131}I este probabil tratamentul de elecție în cazul adulților cu boala Graves. Pacienții cu tirotoxicoza severă, tiroida cu volum foarte mare sau boli cardiovasculare asociate, vor fi tratați cu antitiroidiene de sinteză până devin eutiroidieni, deoarece tratamentul cu ^{131}I poate elibera în circulație hormonii performați depozitați la nivelul tiroidei exacerbând astfel simptomele de tirotoxicoză și precipitând eventuale aritmii cardiace. După administrarea de iod radioactiv, glanda tiroidă scade în volum, iar pacienții devin eutiroidieni într-o perioadă de 6 săptămâni până la 3 luni. Aproximativ 10-20% dintre pacienți devin hipotiroidieni în decursul primului an de tratament, continând apoi într-un ritm de 3-5% pe an. În final 50-80% dintre pacienții care au primit iod radioactiv devin hipotiroidieni. Nivelul seric al TSH-ului trebuie monitorizat și, în cazul creșterii, trebuie instituită terapia de substituție cu levotiroxina. Hipotiroidis-mul poate apare și după intervenția chirurgicală sau medicația antitiroidiana; prin urmare urmărirea pacienților cu boală Graves durează practic toata viața.
3. Chirurgia: Tiroidectomia subtotală constituie tratamentul de elecție pentru pacienții cu tiroide foarte mari și simptomatologie de tip obstructiv, cu guși polinodulare sau în cazul femeilor care intenționează să aibă copii în următorul an de zile. Un chirurg experimentat în intervențiile pe tiroidă este esențial. Preoperator, pacienții vor primi medicație antitiroidiană timp de aproximativ 6 săptămâni astfel încât în momentul intervenției să fie eutitiroidieni. Timp de două săptămâni înaintea intervenției chirurgicale, se administrează zilnic soluție saturată de iodura de potasiu pentru scăderea vascularizației glandei tiroide. Mortalitatea imediată postoperatorie este foarte scăzută dacă se respectă pregătirea pacienților preoperator. Hipoparatiroidismul permanent și paralizia de nerv laringian recurent apar postoperator la mai puțin de 2% dintre pacienți. Zece procente dintre pacienți fac tirotoxicoza recurentă și necesită tratament ulterior cu iod radioactiv.

ADENOMUL TOXIC

Nodulul toxic solitar apare mai frecvent la pacienții mai vârstnici. Adenoamele toxice sunt de regulă benigne. Manifestările clinice sunt cele ale tirotoxicozei. Examenul fizic evidențiează un nodul solitar distinct. Investigațiile de laborator evidențiază TSH supresat și creșterea marcată a nivelului T_3, adeseori doar cu o ușoară creștere a nivelului T_4. Scintigrama tiroidiană evidențiază un nodul "cald" în lobul afectat cu supresia completă a lobului indemn. Nodulii toxici solitari sunt tratați de regulă cu iod radioactiv. Cu toate acestea, în cazul nodulilor foarte mari se impun uneori lobectomia unilaterală după administrarea de medicație eutitiroidiana astfel încât pacientul să fie eutiroidian.

GUȘA POLINODULARĂ TOXICĂ

Gușa toxică polinodulară este întâlnită mai ales la pacienți vârstnici, cu guși polinodulare vechi. În acest caz, tabloul clinic este reprezentat de tahicardie, insuficiență cardiacă și aritmii. Examenul fizic evidențiează o gușă polinodulară. Diagnosticul clinic este confirmat de valoarea supresată a TSH-ului, creșterea marcată a nivelului T_3, creșterea ușoară a nivelului T_4 și o scintigramă tiroidiană cu multipli noduli funcționali. Tratamentul de elecție este tiroidectomia subtotală. Cu toate acestea, având în vedere ca acești pacienți adeseori sunt vârstnici cu boli cardiovasculare asociate, intervenția chirurgicală este uneori contraindicată. Nodulii toxici sunt tratați în aceste cazuri cu ^{131}I, dar gușa polinodu-lara ramâne și odată cu aceasta și posibilitatea ca un alt nodul să devină toxic în timp și să necesite radioiodoterapie.

TIROIDITELE

Tiroiditele pot fi clasificate în acute, subacute sau cronice. Cu toate că tiroiditele pot da frecvent hipotiroidism, tabloul clinic la debut este reprezentat adeseori de hipertiroidism determinat de eliberarea acută de T_3 și T_4 în circulație. Hipertiroidismul datorat tiroiditelor poate fi ușor diferențiat de hipertiroidismul din alte boli cu ajutorul radioiodocaptarii care este supresată în tiroidă.

Tiroidita acută supurată, o complicație rară a septicemiei, prezintă febră intensă, roșeața tegumentelor adiacente și consistență crescută a glandei tiroide; poate fi confundată cu tiroidita subacută. Dacă hemocultura este negativă este necesară aspirația prin acul de puncție pentru identificarea agentului microbian. Tiroidita acută supurată necesită tratament intensiv cu antibiotice și, ocazional, incizii și drenaj.

Tiroidita subacută

Tiroidita subacută (tiroidita de Quervain sau tiroidita granulomatoasă) este o afecțiune inflamatorie a glandei tiroide, secundară probabil infecției virale, care se remite

complet în decurs de câteva luni în 90% din cazuri. Tiroidita subacută este caracterizată de febră şi durere la nivelul regiunii anterioare a gâtului. Pacientul poate avea simptome şi semne de hipertiroidism cum ar fi transpiraţii, palpitaţii, anxietate, tahicardie, tremor şi hiperreflexie. Caracteristica clasică constă în evidenţierea unei tiroide marite de volum şi durere la examenul fizic. Rezultatul investigaţiilor de laborator variază în funcţie de stadiul evolutiv al bolii. Iniţial, tiroxina serică este crescută, TSH-ul este supresat şi radioiodocaptarea este extrem de scăzută în timp ce pacientul poate prezenta simptome de tirotoxicoză. Ulterior, status-ul tiroidian va trece prin eutiroidism şi hipotiroidism; în final pacientul poate redeveni eutiroidian. Recuperarea totală după tiroidita subacută este confirmată de normalizarea scintigramei şi radioiodocaptarii. Tratamentul constă de obicei în antiinflamatoare nesteroide dar cure scurte de prednison pot fi folosite când febra şi durerea sunt severe. Terapia de substituţie cu levotiroxina poate fi instituită în funcţie de tabloul clinic, în timpul fazei de hipotiroidism.

Tiroiditele cronice

Tiroidita cronică (tiroidita Hashimoto, tiroidita limfocitară) este consecinţa distrugerii arhitecturii ţesutului tiroidian normal prin infiltrare cu limfocite şi are drept urmare formarea guşii şi hipotiroidismul. Tiroidita Riedle este probabil o variantă a tiroiditei Hashimoto caracterizată prin fibroza extensivă tiroidiană şi guşa cu duritate lemnoasă. Tiroidita Hashimoto este mai frecventă la femei şi este probabil cea mai comună cauză de hipotiroidism în Statele Unite. Ocazional, pacienţii cu tiroidita Hashimoto pot prezenta tranzitoriu hipertiroidism cu radioiodocaptare scăzută. Acest fapt este consecinţa eliberării T_4 şi T_3 în circulaţie şi poate fi diferenţiat de tiroidita subacută prin prezenţa anticorpilor antitiroidieni în titru seric crescut şi consistenţa crescută a tiroidei la palpare. Anticorpii antitiroglobulină sunt mult crescuţi la scurt timp după instalarea bolii; ulterior pot dispare. Anticorpii antiperoxidoza sunt de asemenea prezenţi de la debutul bolii şi în general ramân prezenţi ani de zile. Radioiodocaptarea poate fi crescută, normală sau scăzută. T_3 şi T_4 serice sunt normale sau scăzute; când sunt scăzute, TSH-ul este crescut. Puncţia-biopsie cu ac fin evidenţiază prezenţa în tiroida a limfocitelor şi a celulelor Hurthle (celule foliculare bazofile mărite). Creşterea marcată a tiroidei (prezenţa guşei) şi hipotiroidismul constituie indicaţii pentru terapia cu levotiroxină. Levotiroxina se administrează în doze adecvate în scopul supresiei nivelului de TSH şi al micşorării guşei.

TIROTOXICOZA FACTIŢIA

"Tirotoxicosis factiţia" prezintă tabloul clinic al tirotoxicozei şi este datorată ingestiei excesive de tiroxină, frecvent în scopul scăderii în greutate. Nivelele serice ale T_3 şi T_4 sunt crescute, iar TSH-ul şi tiroglobulina serică sunt supresate. Radioiodocaptarea este absentă. Pacienţii pot avea nevoie de psihoterapie.

CAUZE RARE DE TIROTOXICOZĂ

Struma ovarii este reprezentata de un teratom ovarian care conţine ţesut tiroidian şi secretă hormoni tiroidieni. Diagnosticul este confirmat prin evidenţierea radioiodocaptării pelvine pe scintigrama întregului corp. Mola hidatiforma este consecinţa hipertrofiei şi hiperplaziei trofoblastului în timpul sarcinii cu producerea în exces a gonadotropinei corionice care conţine aceeaşi subunitate (ca şi TSH-ul având astfel activitate intrisecă "TSH-like". În acest caz, hipertiroidismul se remite odată cu tratamentul medical şi chirurgical al molei.

HIPOTIROIDISMUL

Hipotiroidismul este un sindrom datorat deficienţei hormonilor tiroidieni. La copii, hipotiroidismul determină întârzierea creşterii şi dezvoltării având drept consecinţă retard pshiho-motor permanent. Cauzele congenitale de hipotiroidism includ: agenezia (absenţa completă a ţesutului tiroidian), disgenezia (glanda tiroidă ectopică sau lingual), tiroida hipoplastică, dismorfogenezie tiroidiană şi hipotiroidism central. Hipotiroidismul instalat în perioada adultă duce la încetinirea proceselor metabolice şi este reversibil sub tratament. Hipotiroidismul (Tabelul 66-4) este de regulă primar (insuficienţa tiroidiană) dar poate fi şi secundar (insuficienţa hipofizară sau hipotalamică) sau determinat de rezistenţa la nivelul receptorului hormonilor tiroidieni. Anomaliile fiziopatologice care duc la

Tabel 66-4 Cauze de hipotiroidism

Hipotiroidism primar
Autoimune
Tiroidita Hashimoto
În cadrul sindromului de insuficienţă poliglandulară tip II
Iatrogenic
Terapie cu ^{131}I
Tiroidectomie
Indusă de substanţe farmacologice
Deficit de iod
Exces de iod
Litiu
Amiodaronă
Antitiroidiene
Congenital
Agenezia tiroidei
Disgenezie tiroidiană
Tiroidă hipoplastică
Defect de biosinteză
Hipotiroidism secundar
Disfuncţii hipotalamice
Neoplazii
Tuberculoză
Sarcoidoză
Histiocitoza cu cel. Laugerhaus
Hemocromatoza
Radioterapie
Disfuncţii hipofizare
Neoplazii
Intervenţii chirurgicale pe hipofiză
Necroza hipofizară postpartum
Hipopituitarism idiopatic
Exces de glucocorticoizi (sd. Cushing)
Radioterapie

hipotiroidism şi guşă includ:1) afectarea transportului de iod; 2) afectarea activităţii peroxidozei; 3) cuplarea deficitara a iodotirozinei; 4) afectarea iodotirozin-deiodinazei şi 5) sinteza deficitară de tiroglobulină. La adulţi, tiroidita Hashimoto este cea mai frecventă cauză de hipotiroidism. Tiroidita Hashimoto poate apare izolat sau ca parte din sindromul de insuficienţă poliglandulară tip II (sindromul Schmidt). Sindromul Schmidt mai include diabet zaharat insulinodependent, anemie pernicioasă, vitiligo, insuficienţa gonadică, hipofizita, boala celiacă, miastenia gravis şi ciroza biliară primară. Astfel, în cazul oricărui pacient cu tiroidita Hashimoto trebuie luată în considerare posibilitatea ca această boală să facă parte dintr-un sindrom poliglandular. Cauzele iatrogene de hipotiroidism includ: radioiodoterapia, tiroidectomia şi tratamentul cu litiu sau amiodarone. Deficitul sau excesul de iod pot de asemenea să producă hipotiroidism.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale hipotiroidismului (tabelul 66-5) depind de vârsa la care se instalează şi de severitatea deficitului hormonal. Copiii cu hipotiroidism congenital (denumit şi cretinism) prezintă tulburări de alimentaţie, hipotonie, inactivitate, fontanela posterioară deschisă şi/sau edematierea feţei şi a mâinilor. Dacă tratamentul nu este instituit, apar retardul mental, statură mică şi pubertatea întârziată.

Hipotiroidismul la adulţi se instalează insidios.

Pacienţii prezintă frecvent fatigabilitate, letargie şi creştere treptată în greutate cu ani înainte de stabilirea diagnosticului. Simptomele caracteristice includ: astenia, letargia, oboseala, frilozitatea, pielea uscată, constipaţia, mialgiile, artralgiile şi tulburările de ciclu menstrual. Semnele clinice sunt reprezentate de: piele uscată şi rece, par degradat, voce răguşită, unghii friabile şi hipertensiune. Prelungirea fazei de relaxare a reflexelor osteotendinoase (reflexe atenuate), reprezintă un semn clinic valoros caracteristic hipotiroidismului sever. Creşterea nivelelor sanguine ale carotenului poate da tegumentelor o coloraţie specifică, portocalie (mai ales la nivelul palmelor). Infiltrarea subcutanată cu mucopolizaharide care reţin apa, produce edemul (numit mixedem) care este responsabil de trăsăturile îngroşate şi aspectul "puffy" al pacienţilor cu hipotiroidism sever. Afectarea cardiovasculară este reprezentată de bradicardie şi dilatarea cordului. Pe măsură ce boala avansează, pot apare insuficienţa cardiacă congestivă, sufuziune pericardică, pleurală şi chiar ascită.

Hipotiroidismul sever netratat poate duce la comă mixedematoasă. Coma mixedematoasă, ultima fază evolutivă a hipotiroidismului, este caracterizată prin hipotermie, oboseală extremă, stupor, hipoventilaţie, hipoglicemie, hiponatremie şi hiperatremie. Decompensarea este frecvent precipitată de expunerea la frig, infecţii sau substanţe psihoactive.

Tabel 66-5 Tabloul clinic al hipotiroidismului

Simptome	Semne
	Copii
Tulburări de memorie	Retard psihic
Statură mică	Vârstă osoasă întârziată
	Pubertate întârziată
	Adulţi
Astenie	Piele uscată, îngroşată şi rece
Frilozitate	Păr subţire
Oboseală	Voce răguşită
Letargie	Unghii friabile
Creştere ponderală	Edem periorbital şi periferic
Constipaţie	Reflexe întârziate
Mialgii	Timp de reacţie întârziat
Artralgii	Coloraţie carotenică a tegumentelor
Tulburări menstruale	Bradicardie
Căderea părului	Colecţii lichidiene în pleură şi pericard

Teste de laborator

Modificările testelor de laborator în cazul hipotiroidismului primar sunt: creşterea nivelului seric al TSH-ului cu nivele scăzute ale T_4 totale şi libere. Hipofiza este sensibilă la scăderea nivelului hormonilor tiroidieni circulanţi (în primul rând T_3) şi răspunde prompt prin creşterea secreţiei de TSH. Astfel, în hipotiroidismul moderat, pacientul va avea un nivel crescut de TSH cu un nivel scăzut de T_4. În cazul hipotiroidismului primar, un pacient cu TSH > 8 μU/ml (limita superioară este 4-5 μU/ml) necesită terapie cu L-tiroxină chiar dacă are nivel normal de T4 .

Hipotiroidismul secundar este caracterizat de valori matinale ale TSH-ului scăzute sau la limita inferioară a normalului. Frecvent, concentraţiile serice ale tiroxinei totale şi ale fracţiei libere sunt la limita inferioară a normalului. Hipotiroidismul secundar poate fi consecinţa absenţei creşterii nocturne a TSH-ului seric sau poate fi determinat de un TSH biologic inactiv dar activ imunologic, astfel încât nivelul seric matinal de TSH este doar uşor scăzut. Pentru confirmarea hipotiroidismului central, se poate face măsurarea diurnă a TSH-ului. În acest test, valoarea TSH-ului măsurat la miezul nopţii, mai mică de cel puţin 1,5 ori decât valoarea TSH-ului măsurat dupa amiaza, este sugestivă pentru hipotiroidismul central.

Hipotiroidismul asociază şi alte modificări ale testelor de laborator: hipercolesterolemia şi creşterea creatin fosfokinazei, în mod special a benzii MB (fracţiunea caracteristică muşchiului cardiac). Anemia pacienţilor cu hipotiroidism este de obicei normocromă normocitară dar poate fi şi macrocitară (deficit de vitamina B_{12} datorat anemiei pernicioase asociate) sau microcitară (datorită deficienţelor nutriţionale sau pierderilor de sânge menstrual la femei.

Diagnosticul diferenţial

Deoarece manifestările iniţiale ale hipotiroidismului sunt discrete, pacienţii care se prezintă doar cu unul sau două dintre simptomele enumerate în tabelul 66-5 pot beneficia de un diagnostic precoce numai dacă hipotiroidismul este căutat în mod special.

Diagnosticul de laborator poate fi complicat de nivelul scăzut al tiroxinei totale cu scăderea TBG la pacienţii eutiroidieni care prezintă sindrom nefrotic, ciroza sau deficit de TBG; în aceste situaţii nivelul TSH şi al tiroxinei libere sunt normale. Un nivel scăzut de tiroxină totală poate fi întâlnit de asemenea în "euthyroid sick sindrome" asociat cu

boli grave acute.

La acești pacienți, tiroxina totală și, ocazional, tiroxina liberă, pot fi scăzute, iar TSH seric este de regulă normal sau ușor crescut. Acești pacienți nu necesită terapie de substituție cu L-tiroxina și pot fi diferențiați de pacienții cu hipotiroidism primar prin absența gușii, absența anticorpilor antitiroidieni, nivele serice crescute de revers T_3 (rT_3) și contextul clinic.

Tratament

Hipotiroidismul necesită tratament cu L-tiroxina sintetică. Cu toate că triiodotironina este cel mai activ biologic dintre hormonii tiroidieni, tiroxina este convertită în T_3 la nivelul țesuturilor periferice pentru a susține un nivel fiziologic al acestuia. Prin urmare, prin administrarea de levo-tiroxină se produc atât T_4 cât și T_3 biodisponibile. Administrarea de triiodotironină (liotironină; T_3) trebuie evitată, deoarece absorbția și metabolizarea ei rapidă produc mari fluctuații ale nivelului seric. L-tiroxina are o durată de viață de 8 zile, astfel încât se poate administra într-o singură priză zilnică. Doza medie de substituție pentru adulți este de 100-150 µg/zi. La adulții care nu prezintă afecțiuni asociate, tratamentul de substituție poate începe cu 100 µg/zi. În cazul pacienților vârstnici sau cu afecțiuni cardiace, doza zilnică de levo-tiroxină este de 25 µg inițial și este crescută treptat, cu aproximativ 25 µg la două saptamâni. Răspunsul la tratamentul cu L-tiroxină va fi monitorizat atât clinic cât și prin dozarea TSH-ului seric. Deoarece supradozarea poate produce osteopenie, nivelul seric al TSH-ului trebuie să rămână în limitele medii normale. Pacienții cu hipotiroidism secundar vor fi tratați cu L-tiroxină astfel încât nivelul tiroxinei libere să rămână în cadrul valorilor medii normale. Tratamentul corect al acestor pacienți duce la supresarea TSH-ului seric.

În cazul pacienților cu comă mixedematoasă, se pot adminstra 100 µg de L-tiroxina intravenos zilnic. De asemenea se vor administra hidrocortizon (100 mg intravenos de 3 ori pe zi) și lichide în perfuzie endovenoasă. În plus, se vor trata factorii precipitanți. Acești pacienți pot necesita asistare respiratorie și corectarea hipotermiei cu paturi electrice. Deși coma mixedematoasă are o mortalitate crescută în ciuda tratamentului corect, mulți pacienți își îmbunătățesc starea generală rapid (în 1-3 zile) și recuperarea ulterioară este integrală.

GUȘA

Gușa este reprezentată de creșterea de volum a tiroidei. Pacienții cu gușă pot fi eutiroidieni, (gușă simplă), hipertiroidieni (gușă nodulară toxică sau boală Graves), sau hipotiroidieni (gușă netoxică sau tiroidită Hashimoto). Creșterea tiroidei (adesea focală) poate fi consecința unui adenom sau carcinom tiroidian. În gușa netoxică, sinteza inadecvată a hormonilor tiroidieni duce la stimularea TSH-ului și consecutiv la creșterea de volum a tiroidei. Deficitul de iod (gușă endemică) a fost multă vreme cea mai frecventă cauză a gușei netoxice; odată cu introducerea sării iodate în alimentație, a devenit practic inexistentă în America de Nord. Nivelul scăzut de iod duce la productie inadecvată de hormoni tiroidieni, secreție crescută de TSH și hiperplazia celulelor tiroidiene. Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni duce rapid la scădera gușii, dar aportul de iod trebuie totuși crescut pentru a elimina cauza inițială.

Substanțele gușogene din alimentație pot produce de asemenea gușă, iodul fiind una dintre acestea. Doze mari de iod pot produce gușe la indivizii susceptibili. Excesul moderat de iod este de asemenea puțin probabil să fie lipsit de efecte negative. Alte substanțe posibil gușogene sunt litiul și substanțe vegetale cum sunt tioglucozidele din varză. Sinteza defectuoasă a hormonilot tiroidieni poate produce gușa asociată cu hipotiroidism sau cu eutiroidism în cazul compensarii totale.

Examinarea atentă a tiroidei împreună cu determinările hormonilor tiroidieni pot sugera etiologia gușei. O glandă tiroidă mărită în volum, simetrică, elastică, prezentând adeseori freamăt la palpare, asociată cu teste ce indică hipertiroidismul, sugerează boală Graves.

Tiroida nodulară cu hipotiroidism dovedit de testele de laborator și anticorpi antitiroidieni prezenți, sugerează diagnosticul de tiroidită Hashimoto. O gușă difuză de constituție scăzută, cu teste de hipotiroidism și anticorpi antitiroidieni absenți poate indica deficitul de iod sau un defect în biosinteza hormonilor tiroidieni. Deoarece mărimea volumului tiroidei în cazul gușii reprezintă de fapt rezultatul compensarii hipotiroidismului, testele de laborator evidențiază deseori un hipotiroidism ușor. Gușa poate deveni foarte mare, cu extindere substernala și poate produce disfagie, disfuncție respiratorie, sau răguseală. Echografia sau scintigrama pot evidenția aspectul tiroidei, iar radioiodo-captarea poate evidenția activitatea funcționala a gușii.

Tratamentul gușii (cu excepția neoplasmelor și nodulilor autonomi), se face cu hormoni tiroidieni în doze care supresează TSH-ul (100-200 µg/zi).

Acest tratament are drept consecință corectarea hipotiroidismului și o ușoară regresie a gușii și trebuie menținut pe o perioadă nedefinită. Gușile vechi, de obicei nu se mai micșorează, dar sub tratament cu L-tiroxina nu mai cresc. Gușa netoxică are indicație chirurgicală numai dacă apar simptome obstructive sau se extinde masiv substernal.

NODULII TIROIDIENI SOLITARI

Nodulii tiroidieni sunt deseori întâlniți. Pot fi descoperiți la examenul obiectiv, la 4% din populație, iar la necropsie sunt prezenți la 50% din cazuri. Nodulii tiroidieni benigni sunt de obicei adenoame foliculare, noduli coloidali, chiste benigne sau tiroidite nodulare. Pacienții cu tiroidită Hashimoto pot prezenta la examenul fizic un singur nodul proeminent, dar echografic sunt puși în evidența multipli noduli tiroidieni. Cu toate că majoritaea nodulilor tiroidieni sunt benigni, o mică parte din ei sunt maligni astfel încât atitudinea practică în cazul nodulilor tiroidieni trebuie ghidată în scopul depistării acestora din urmă. În plus, majoritatea cancerelor tiroidiene au grad scăzut de malignitate. Factorul major etiopatogenic pentru cancerul tiroidian este considerat a fi expunerea regiunii capului și gâtului la radiații în timpul copilăriei sau adolescenței.

Tabel 66-6 Factori care indică un risc crescut de malignitate pentru nodulii tiroidieni

Tehnica de diagnostic şi evaluare	Factorul de risc
Anamneză	Iradierea regiunii capului sau gâtului
	Expunerea la radiaţii nucleare
	Creştere rapidă
	Apariţie recentă
	Vârstă tânără
	Sex masculin
	Incidenţă familială (cancerul medular)
Examen fizic	Consistenţă crescută a modulului
	Nodul fixat
	Limfadenopatie
	Pareză de corzi vocale
	Metastaze la distanţă
Laborator/imagistică	Calcitonină serică crescută
	Nodul "rece" pe scintigrama cu ^{123}I
	Leziuni solide echografic
Terapie cu levotiroxină	Lipsa regresiei

^{123}I = iodul 123

Iniţial, radioterapia folosită extensiv în tratamentul afecţiunilor amigdaliene, creşterii în volum a timusului, hemangioamelor sau a acneei, constituie acest factor. Recent, expunerea la radiaţii generate de centralele atomice (de ex. Cernobyl, Ucraina) a contribuit la creşterea incidenţei cancerului tiroidian. Incidenţa cancerului tiroidian este în relaţie lineară cu doza de radiaţii când aceasta nu depăşeşte valoarea de 1500 rds. Hormonul de stimulare tiroidiană este un posibil cofactor carcinogen; astfel, pacienţii expuşi la radiaţii (cu risc crescut deci), pot beneficia de supresia TSH prin tratament cu hormoni tiroidieni.

Pacienţii care au expunere la radiaţii în antecedente trebuie să fie examinaţi clinic (palparea tiroidei la fiecare doi ani). Investigaţiile imagistice nu sunt justificate în absenţa modificărilor de structura la examenul fizic.

Starea funcţională tiroidiană a pacientului cu un nodul tiroidian poate modifica atitudinea ulterioară. Un pacient hipertiroidian are foarte probabil un nodul toxic sau tiroidita subacută, în timp ce un pacient hipotiroidian are mai degrabă un nodul proeminent într-o glandă cu tiroidită Hashimoto. Este puţin probabil ca aceşti pacienţi să aibă leziuni maligne. Biopsia cu ac subţire (FNA) este indicată la pacienţii eutoroidieni.

Aceasta constituie un procedeu sigur care a redus necesarul de intervenţii chirurgicale în scop diagnostic. Un histolog experimentat poate identifica marea majoritate a leziunilor benigne (75% din toate biopsiile). În plus, leziunile maligne (5% dintre biopsii) cum sunt carcinomul nodular, papilar sau anaplastic, pot fi identificate în mod specific. Neoplasmele foliculare nu pot fi însă diagnosticate cu ajutorul biopsiei cu ac subţire ca maligne sau benigne; prin urmare, acest aspect histologic împreună cu histologia "suspectă", necesită extirpare chirurgicală. Iniţial, pentru evaluarea nodulilor tiroidieni era folosită scintigrama. Nodulii tiroidieni "calzi" sunt benigni în marea majoritate a cazurilor.

Majoritatea cancerelor sunt "reci", dar ţinând cont de faptul ca şi mulţi noduli benigni sunt "reci", aceşti pacienţi necesită totuşi biopsie cu ac subţire. Astfel, scintigrama a fost aproape înlocuită de puncţia-aspiraţie în evaluarea nodulilor tiroidieni.

Nodulii tiroidieni benigni se tratează cu L-tiroxina în doze supresive cu reexaminarea tiroidei dupa 6 luni. În 10-20% dintre cazuri există o scădere semnificativă a dimensiunilor nodulilor care poate fi evidenţiata echografic. Majoritatea leziunilor benigne şi unele cancere rămân neschimbate. Creşterea dimensiunilor nodulilor în timpul terapiei supresive necesită o reevaluare.

CARCINOMUL TIROIDIAN

Cel mai frecvent tip de carcinom tiroidian este carcinomul papilar (60%). Carcinomul folicular (20%), anaplastic (14%), medular (5%) şi limfomul, apar mult mai rar. Carcinomul papilar este asociat cu invazie locală şi afectare ganglionară. Prognosticul prost este dat de invadarea capsulei tiroidiene, dimensiunea peste 2,5 cm, vârsta debutului peste 45 de ani, varianta cu celule înalte, interesarea ganglionilor limfatici. Carcinomul folicular este puţin mai agresiv decât carcinomul papilar şi poate disemina prin invadarea locală a ganglionilor limfatici sau pe cale hematogena la nivelul oaselor, creierului sau plămânului. Pacienţii pot prezenta metastaze înaintea diagnosticului leziunii primare tiroidiene. Carcinomul anaplastic apare de obicei la persoane mai în vârstă (> 50 de ani), este foarte agresiv, şi produce rapid durere, disfagie şi dispnee. Decesul survine în decursul primului an.

Carcinomul medular tiroidian derivă din celulele parafoliculare secretante de calcitonina şi este mult mai agresiv decât carcinomul papilar şi folicular. Acest tip de cancer este multifocal şi disemineză atât local cât şi distal. Poate fi atât sporadic cât şi familial. Când este familial este moştenit autozomal dominant şi face parte din sindromul de neoplazie endocrina multiplă tip 2A (MEN 2A-carcinom medular tiroidian, feocromocitom şi hiperparatiroidism) sau tip 2B (MEN 2B-carcinom medular, neurinoame mucoase, ganglioneurinoame, aspect marfanoid şi feocromocitom). Determinarea bazală a calcitoninei serice confirmă de obicei etiologia acestui tip de carcinom tiroidian. La toţi membrii familiilor (rude de gradul I) pacienţilor cu carcinom medular este necesară dozarea calcitoninei serice după stimulare cu pentagastrina. Determinarea mutaţiilor protooncogenei RET în familiile cu membrii afectaţi, permite diagnosticul preclinic al sindromului.

Tratament

În cazul carcinoamelor papilare sau foliculare mai mici de 1,5 cm se practică lobectomia. Aceşti pacienţi vor primi terapie cronică supresivă cu L-tiroxina şi vor fi examinaţi anual. Carcinoamele papilare sau foliculare cu dimensiuni mai mari necesită tioroidectomie subtotală, cu disecţia regiunii gâtului, dacă există dovezi ale metastazelor ganglionare. Postoperator, pacientul trebuie să primească triiodotironina (T_3) timp de 3 luni. Tratamentul se întrerupe apoi timp de două săptămâni şi pacientului i se face o radioiodocaptare cu 3mCi sau de ^{131}I. Dacă radioiodocaptarea este prezentă, pacientul este tratat cu ^{131}I pâna când nu mai exista iodocaptare. Pacientului i se administrează o doză suficientă de levotiroxina care să

supreseze TSH-ul la nivele nedetectabile. Examenului fizic repetat al regiunii gâtului pentru observarea tumorilor, i se va asocia determinarea tiroglobulinei serice. Creşterea tiroglobulinei serice indică o recidivă a cancerului tiroidian. Metastazele solitare care captează ^{131}I se tratează cu iod radioactiv iar cele care nu captează se tratează cu radioterapie locală. Carcinomul medular se tratează cu tiroidectomie totală cu excizia principalilor ganglioni limfatici ai gâtului. Măsurarea calcitoninei serice evidențiază atât eficacitatea acestei intervenții, cât şi eventualele recidive.

În cazul pacienților cu carcinom anaplastic, tratamentul este diferit. Acesta constă în secționarea istmului tiroidian pentru a preveni compresia traheală şi pentru confirmarea diagnosticului, urmată de terapie paliativă cu raze X. Tot cu röntgenterapie se tratează şi limfoamele tiroidiene.

Prognosticul carcinoamelor tiroidiene bine diferențiate este bun. Cei mai importanți factori de prognostic sunt vârsta în momentul diagnosticului şi sexul. Barbații peste 40 de ani şi femeile peste 50 de ani au o rată mai crescută a recidivelor şi a mortalității față de pacienții mai tineri. Rata supraviețuirii la 5 ani este de 50% pentru carcinomul medular, în timp ce supraviețuirea medie în cazul carcinomului anaplastic este de 6 luni.

BIBLIOGRAFIE

Bayer MF: Effective Laboratory evaluation of thyroid status. Med Clin North Am 1991; 75:1.

Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335:99.

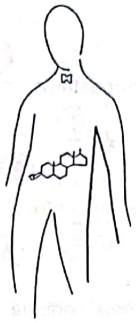
Helfand M, Crapo LM: Screening for thyroid disease. Ann Intern Med 1990; 112:840.

Larsen PR: The thyroid. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbok of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Singer PA: Thyroiitis, acute, subacute and chronic. Med Clin North Am 1991; 75:61.

Weetman AP, McGregor AM: Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. Endocrine Rev 1994; 15:788.

67



Glanda suprarenală

FIZIOLOGIE

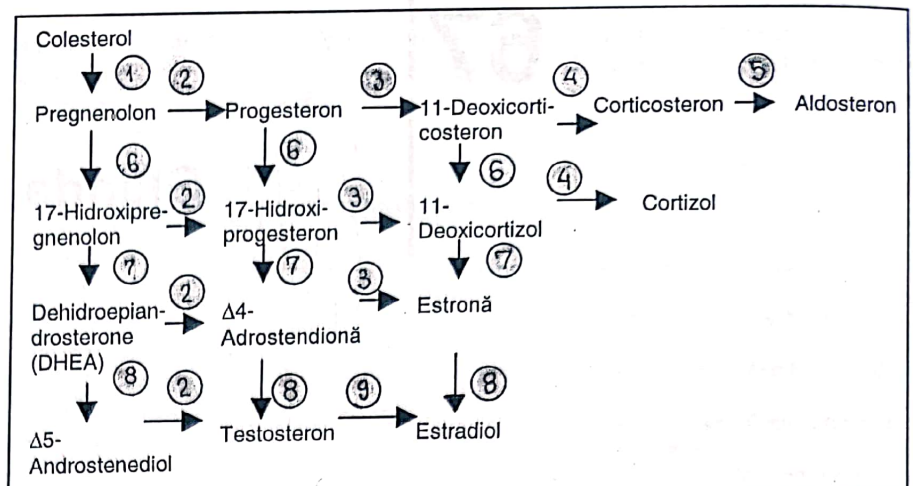
Glandele suprarenale sunt situate la polul superior al rinichilor şi sunt constituite din două regiuni distincte: cortexul şi medulară. Cortexul suprarenal (corticosuprarenală) este constituit din trei regiuni anatomice: zona glomerulară la exterior, care secretă hormonul mineralocorticoid aldosteron; zona fasciculată situată intermediar, care secretă corticol; zona reticulată, situată în interior, care secretă androgenii suprarenali. Medulosuprarenala, situată în centrul glandei suprarenale, este înrudită funcţional cu sistemul nervos simpatic şi secretă catecolaminele epinefrină şi norepinefrină ca răspuns la stress.

Sinteza tuturor hormonilor steroizi începe de la colesterol şi este consecinţa unei serii de reacţii controlate şi mediate enzimatic (fig. 67-1). Glucocorticoizii sunt hormoni pleiotropi care afectează metabolismul, funcţia cardiovasculară, comportamentul şi răspunsul inflamator şi imun. (Tabelul 67-1). Cortizolul, glucocorticoidul natural uman, este secretat în urma stimulării (ultradiene, circadiene sau indusă de stress) corticosuprarenalei de către ACTH (adrenocorticotropine hormon-corticotropină). Cortizolul plasmatic are un ritm circadian pronunţat, cu cele mai mari nivele dimineaţa. ACTH-ul, un neuropeptid cu 39 aminoacizi, este o parte din molecula precursoare a propiomelanocortinei (POMC) care mai conţine şi -endorfine, -lipotropina, peptid "corticotropin like" (corticotropin-like intermediate-lobe peptide-CLIP) şi diverşi hormoni de stimulare ai melanocitelor (melanocyte-stimulating hormones-MSH). Secreţia ACTH-ului de către hipofiză este reglată în primul rând de hormonul de eliberare al corticotropinei (corticotropine releasing hormone -CRH), un polipeptid cu 41 de aminoacizi, şi de către decapeptidul vasopresină; ambele substanţe sunt eliberate din regiunea parvocelulară a nucleilor paraventricu-lari din hipotalamus şi transportate prin sistemul port hipofizar la nivelul hipofizei. Glucocorticozii exercita feedback negativ asupra secreţiei de ACTH şi CRH. Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (fig. 77-2) influenţează funcţiile axelor reproductivă, de creştere şi tiroidiana prin participarea majoră a glucocorticoizilor la toate nivelele.

Sistemul renină-angiotensină (fig.67-3) este factorul principal care controlează secreţia de aldosteron. Celulele juxtaglomerulare din rinichi secretă renina ca răspuns la scăderea volumului circulant şi/sau scăderea presiunii de perfuzie renale. Renina este o enzimă limitatoare care clivează angiotensinogenul de 60 KDa sintetizat în ficat, în decapeptidul angiotensina I. Angiotensina I este convertită rapid în octapeptidul angiotensina II de către enzima de conversie (angiotensin-converting enzime-ACE) la nivelul plamânilor şi al altor ţesuturi. Cu toate că angiotensina I nu are activitate biologică, angiotensina II este un vasopresor puternic şi care stimulează şi secreţia de aldosteron. Angiotensina II nu stimulează producţia de cortizol. Deşi angiotensina II este principalul regulator al producţiei de aldosteron, aceasta este influenţată într-o oarecare măsură şi de nivelele serice ale potasiului, sodiului şi ACTH-ului. ACTH-ul este probabil răspunzator de ritmul circadian al aldosteronului, ceea ce duce la concentraţii plasmatice maxime de aldosteron în cursul dimineţii. Aldosteronul se leagă de receptorul mineralocorticoid tip I, iar cortizolul de receptorul glucocorticoid tip II. Legarea aldosteronului de receptorul mineralocorticoid citosolic furnizează energia necesară transferării transepiteliale a sodiului din celulă prin intermediul pompei sodiu-potasiu. În acest fel, aldosteronul produce migrarea Na^+ în lichidul extracelular şi excreţia K^+ şi H^+ în urină. Creşterea consecutivă a sodiului plasmatic şi scăderea potasiului plasmatic, declanşeaza un mecanism de feedback care supresează renina şi, consecutiv, secreţia de aldosteron.

Atât cortizolul cât şi aldosteronul circulă sub formă liberă sau legate de proteine de transport (corticosteroid-binding globulin -CBG sau transcortină) şi de albumină. Aproximativ 5% din cortizol şi 40% din aldosteron circulă sub formă liberă.

Androgenii suprarenali sunt reprezentaţi de dehidroepiandosteron (DHEA) şi sulfatul acestuia (DHEA-S), şi androstenedionă. Aceştia sunt sintetizaţi în zona reticulată sub influenţa ACTH-ului şi a altor factori de stimulare ai androgenilor suprarenali mai puţin cunoscuţi. Deşi androgenii suprarenali au activitate androgenică intrinsecă minimă, efectele lor androgenice sunt intensificate de conversia periferică în testosteron şi dehidrotestesteron. La bărbaţii adulţi, excesul de androgeni suprarenali nu are consecinţe clinice; la femei în schimb, conversia periferică a excesului de androgeni suprarenali produce acnee, hirsutism şi virilizare. Deficitul de androgeni adrenali sau de catecolamine nu are corespondent clinic datorită producţiei gonadale de androgeni şi estrogeni şi a secreţiei de norepinefrina din ganglionii simpatici.



Număr enzimă	Denumirea
1	Colesterol 20,22 hidroxilază: complexul 20,22 desmolază
2	3β hidroxil dehidrogenază: complex Δ5-oxisteroid izomerază
3	21-α hidroxilază
4	11-β hidroxilază
5	corticosteron metiloxidază
6	17-α hidroxilază
7	17,20 dezmolază
8	17-cetosteroid reductază
9	Aromatază

Figura 67-1

Căile biosintezei steroizilor

INSUFICIENȚĂ CORTICOSUPRARENALĂ

Deficitul de glucocorticoizi poate fi de asemenea primar, prin distrucția sau disfuncția cortexului adrenal, sau secundar, prin hiposecreție de ACTH (Tabelul 67-2). Distrucția autoimună a glandelor suprarenale (boală Addison) constituie cea mai frecventă cauza de insuficiență corticosuprarenală primară în țările industrializate, fiind răspunzatoare de aprox. 65% din cazuri. În aceste cazuri, atât secreția de glucocorticoizi cât și cea de mineralocorticoizi sunt diminuate, astfel încât boala are o evoluție fatală fără tratament. Funcția medulosuprarenalei este de obicei păstrată. Aproximativ 70% dintre pacienții cu boală Addison au anticorpi antisuprarenali.

Tuberculoza constituia în trecut cea mai frecventă cauză de insuficiență suprarenală; astăzi însă este răspunzatoare doar de 20 % dintre cazurile de insuficiență corticosuprarenală din țările industrializate. În aproximativ 50% din cazurile de insuficiență corticosuprarenală cauzată de tuberculoză se evidențiază calcifieri la nivelul suprarenalelor. Alte cauze, mai puțin frecvente, de insuficiență suprarenală sunt: infecțiile fungice sau cu virus citomegalic, infiltrarea metastatică a suprarenalelor, sarcoidoză, amiloidoză, hemocromatoză, traumatismele care afectează ambele glande, hemoragia suprarenală bilaterală și septicemiile (de regulă meningococcemia). Pacienții infectați cu HIV (virusul insuficienței umane) prezintă relativ frecvent o rezervă suprarenală scăzută fără să

Tabel 67-1 Acțiunile glucocorticoizilor

1. Menținerea homeostatiei metabolice
   - A. Reglează nivelul glicemiei/efecte permisive pe gluconeogeneză/cresc sinteza de glicogen
   - B. Cresc nivelul de insulină/efect permisiv la nivelul hormonilor lipolitici
   - C. Cresc catabolismul/scad anabolismul (cu excepția țesutului adipos)/inhibă axa hormonului de creștere
   - D. Inhibă axa reproducerii
   - E. Activitatea mineralocorticoidă a cortizolului.
2. Afectează țesuturile conjuctive
   - A. Produc scăderea colagenului și a țesuturilor conjunctive
3. Afectează homeostazia calcică
   - A. Stimulează osteoclastele/inhibă osteoblastele
   - B. Reduc absorbția intestinală a calciului/stimulează eliberarea de PTH/cresc excreția urinară de calciu/scad reabsorbția fosfaților
4. Mențin funcția cardiovasculară
   - A. Cresc debitul cardiac
   - B. Cresc tonusul vascular
   - C. Efectul permisiv asupra hormonilor presori/cresc retenția de sodiu
5. Afectează comportamentul și funcțiile cognitive
6. Afectează sistemul imun
   - A. Cresc concentrația intravasculară a leucocitelor
   - B. Scad migrarea celulelor la locul agresiunii
   - C. Supresează sistemul imun (timoliză, supresia citokinelor, prostanoizilor, kininelor, serotoninei, histaminei, colagenazei și activatorului de plasminogen)

PTH=hormon paratiroid

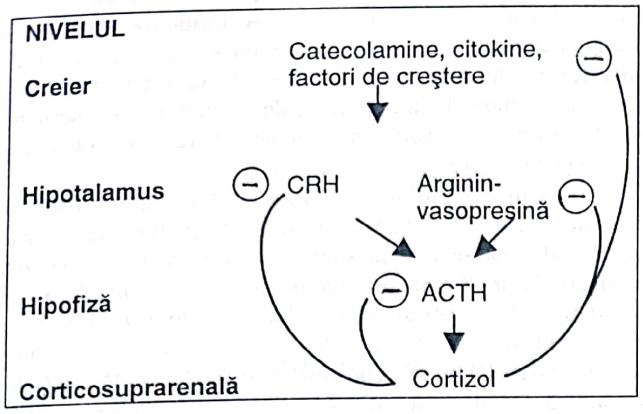


Figura 67-2

Axa renină-angiotensină-aldosteron ; AA-aminoacizi

dezvolte insuficienţă suprarenală propriu-zisă. Cauzele congenitale de disfuncţie suprarenală includ: hiperplazia adrenală congenitală (vezi capitolul următor), lipsa de răspuns a corticosuprarenalei la ACTH, hipoplazia adrenala congenitală şi două boli ale metabolismului lipidic cu demielinizare: adrenoleucodistrofia şi adrenomieloneuropatia. Ultimele două afecţiuni sunt datorate unei anomalii în metabolismul acizilor graşi care duce la acumularea acizilor graşi saturaţi cu lanţ lung de carbon la nivelul creierului, cortexului adrenal si a altor organe. Cauzele iatrogenice de insuficienţă corticosuprarenală includ: adrenalectomia bilaterală, substanţe care inhibă biosinteza cortizolului (metirapon, aminoglutetimid, trilostan, ketoconazol), substanţe adrenolitice (o,p'-DDD) şi antagonistul glucocorticoid mifepristona (RU 486).

Boala Addison poate face parte din două sindroame autoimune poliglandulare distincte. Tipul I, numit si distrofia poliendocrina autoimună ectodermală sau sindromul autoimun de insuficienţă poliglandulara, este caracterizat de triada: hipoparatiroidism, insuficienţă corticosuprarenala şi candidiază mucoasă şi tegumentară. Alte manifestări mai puţin comune sunt: hipotiroidismul, insuficienţă gonadică,

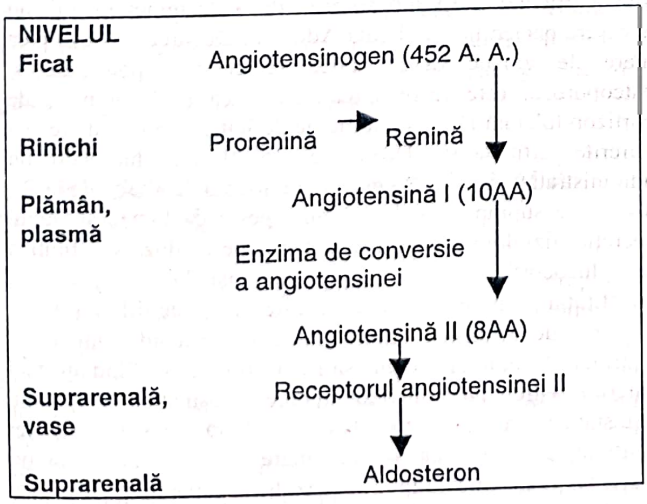


Figura 67-3

Axa renină-angiotensină-aldosteron; AA=aminoacizi

Tabel 67-2 Clasificarea etiopatogenică a sindroamelor asociate cu hipofuncţia corticosuprarenalei

I. Afecţiuni suprarenale primare
- A. Deficit combinat de glucocorticoizi şi mineralocorticoizi
  - 1. Autoimun
    - a. Boală autoimună izolată (Boală Addison)
    - b. Sindrom de insuficienţă poliglandulară tip I
    - c. Sindrom de insuficienţă poliglandulară tip II
  - 2. Infecţios
    - a. Tuberculoză
    - b. Micoze
    - c. Citomegalovirus
  - 3. Vascular
    - a. Hemoragie suprarenală bilaterală
    - b. Septicemie
    - c. Coagulopatie
    - d. Tromboză/embolism
    - e. Infarct
  - 4. Infiltrativ
    - a. Metastaze carcinomatoase/limfom
    - b. Sarcoidoză
    - c. Amiloidoză
    - d. Hemocromatoză
  - 5. Congenital
    - a. Hiperplazie congenitală suprarenală
      - 1. Deficit de 21-α-hidroxilază
      - 2. Deficit de 3-β-hidroxilază dehidrogenază, complex Δ5-oxisteroid izomerază
      - 3. Deficit de 20,22 desmolază
    - b. Rezistenţa suprarenalei la ACTH
    - c. Hipoplazie suprarenală congenitală
    - d. Adenoleukodistrofie
    - e. Adrenoleu Kodistrofie
  - 6. Iatrogenic
    - a. Suprarenalectomie bilaterală
    - b. Farmacologic: metirapon, aminoglutetimid, trilostan, ketoconazol, o, p'-DDD, RU 486
- B. Deficit mineralocorticoid fără deficit glucocorticoid
  - 1. Deficit de corticosteron metiloxidază
  - 2. deficit izolat al zonei glomeruloza
  - 3. Tratament cu heparină
  - 4. Boli grave acute
  - 5. Inhibitori de enzimă de conversie

II Afecţiuni suprarenale secundare:
- A. Insuficienţă corticosuprarenală secundară.
  - 1. Disfuncţii hipotalamo-hipofizare
  - 2. Glucocorticoizi exogeni
  - 3. După înlăturarea unei tumori secretănte de ACTH
- B. Hipoaldosteronism hiporeninemic
  - 1. Nefropatia diabetică
  - 2. Boli tubulointerstiţiale
  - 3. Uropatie obstructivă
  - 4. Neuropatie autonomă
  - 5. Antiinflamatoare nesteroide
  - 6. Substanţe β adrenergice

ACTH=corticotropină

malabsorbţia gastrointestinală, diabetul zaharat insulino-dependent, alopecie zonală sau totală, anemie pernicioasă, vitiligo, hepatită cronică activă, keratopatie, hipoplazia emailului dentar şi a unghiilor, hipofizita, asplenism şi colelitiază. Acest sindrom se instalează în copilărie. Tipul II de sindrom autoimun poliglandular, numit şi sindrom Schmidt, este caracterizat de boala Addison, boli tiroidiene autoimune (boala Graves sau tiroida Hashimoto), şi diabet zaharat insulino-dependent. Alte manifestări mai puţin

frecvente includ: anemie pernicioasă, vitiligo, insuficiență gonadică, hipofizită, boală celiacă, miastenia gravis, ciroza biliară primară, sindrom Sjögren, lupus eritematos, maladia Parkinson. Acest sindrom apare de obicei la adulți și este asociat cu haplotipurile HLA, B8 și DR3.

Insuficiența corticosuprarenală este caracterizată de obicei prin scădere ponderală, astenie marcată, vomă, diaree sau anorexie și apetit crescut pentru sare. Pot apare dureri musculare și articulare, abdominale și amețeli la modificarea posturii. Deseori pacienții prezintă hiperpigmentare (pe suprafețele de extensie, pliurile palmare și mucoasă bucală) datorită secreției crescute de ACTH sau alte peptide POMC la nivelul hipofizei. Modificările testelor de laborator includ: hiponatremia și hiperpotasemia, acidoza metabolică, azotemia, hipercalcemia, anemia, limfocitoza și eozinofilia. Hipoglicemia este prezentă mai ales la copii.

Diagnosticul insuficienței corticosuprarenale acute este o urgență medicală, iar tratamentul nu trebuie întârziat așteptând testele de laborator. În cazul unui pacient în stare critică cu hipotensiune posturală și hipovolemie, după recoltarea probelor de sânge pentru determinarea cortizolului, ACTH-lui și reninei, se instituie imediat tratamentul cu un bolus intravenos de 100 mg de hidrocortizon și soluții saline izotone administrate parenteral. O valoare a cortizolului plasmatic mai mare de 18 µg/dl exclude diagnosticul de criza addisoniana, în timp ce un cortizol plasmatic sub 18 µg/dl în condiții de șoc este sugestiv pentru insuficiență corticosuprarenală. La pacienții cu simptome cronice (astenie, anorexie, amețeli la schimbările posturale) este indicată efectuarea unui test de o oră la cosyntropin (sau synachten). În acest test, după administrarea intravenoasă de 0,25 mg ACTH1-24 (cosyntropin) se recoltează cortizolul plasmatic la 0, 30 și 60 de minute. Valori ale cortizolului plasmatic mai mari de 20 µg/dl în orice moment al testului reprezintă un răspuns normal. Dacă nivelul bazal al cortizolului plasmatic recoltat dimineața este mai mic de 12 µg/dl si nivelul cortizolului stimulat este mai mic de 18 µg/dl, este vorba probabil de insuficiență corticosuprarenală manifestă care necesită tratament. O persoană cu nivelul cortizolului bazal recoltat la ora 8 a.m. între 12 și 18 µg/dl are probabil o rezervă corticosuprarenală scăzută și ar trebui să primească tratament de substituție în condiții de stress (vezi mai jos).

Odată ce s-a stabilit diagnosticul de insuficiență corticosuprarenală, trebuie făcută diferențierea între insuficiență primară și cea secundară. Insuficiența corticosuprarenală secundară este rezultatul unei stimulari insuficiente a cortexului adrenal de către ACTH. Această situație poate fi consecința leziunilor la diferite nivele ale axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale sau a supresiei prelungite a axei respective de către glucocorticoizii exogeni. Insuficiența corticosuprarenală secundară prezintă aceleași manifestări ca și cea primară, însă cu unele diferențe majore. Deoarece în insuficiență corticosuprarenală secundară ACTH-ul și peptitele POMC sunt reduse, nu apare hiperpigmentația. În plus, secreția de mineralocorticoizi nu este afectată în insuficiența secundară, astfel încât acești pacienți nu prezintă apetit crescut pentru sare, hiperpotasemie sau acidoza metabolică. Oricum, hiponatremia este prezentă deseori datorită secreției inadecvate de hormon antidiuretic asociată deficitului de glucocorticoizi. Având în vedere faptul că secreția de corticotropină este una dintre ultimele funcții secretorii care se pierd în cazul leziunilor hipofizare, pacienții cu insuficiență corticosuprarenalăsecundară datorată unei leziuni hipofizare prezintă de obicei simptomatologie asociată și anomalii ale testelor de laborator corespunzând hipotiroidismului, insuficienței gonadice sau deficitului de hormon de creștere.

În cazul deficitului de cortizol, testele suplimentare de laborator care diferențiază insuficiență corticosuprarenală primară de cea secundară sunt dozarea bazală a ACTH-lui plasmatic la ora 8 a.m. și al reninei plasmatice după 2 ore, în ortostatism. Un nivel al ACTH-ului >50 pg/ml (normal 5-30 pg/ml) corespunde insuficienței corticosuprarenale primare, iar o valoare <20 pg/ml reprezintă foarte probabil insuficiența secundară. O valoare a reninei plasmatice (în ortostatism) mai mare de 3 ng/ml/ora corespunde insuficienței corticosuprarenale primare, în timp ce valori mai mici de 3 ng/ml/oră corespund insuficienței secundare. Testul de o oră la consytropin evidențiază valori supresate atât în insuficiența corticosuprarenală primară cât și în cea secundară.

Insuficiența adrenală secundară apare de regulă după întreruperea unui tratament de lungă durată cu glucocorticoizi. Când este necesară o corticoterapie de durată este preferabil un regim de administrare alternativ care inhibă mai puțin axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală decât administrarea zilnică. Istoricul recuperarii după supresia suprarenală iatrogenă cuprinde câteva secvențe: creșterea graduală a nivelului ACTH-ului, urmată de normalizarea nivelului plasmatic de cortizol, urmată în final de normalizarea răspunsului la ACTH. Recuperarea completă a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale poate dura până la un an de zile; secvența de care pare să depindă durata de timp necesară recuperării pare să fie recuperarea neuronilor secretanți de CRH.

Tratament

După stabilizarea insuficienței corticosuprarenale acute, pacienții cu boală Addison necesită tratament cronic de substituție atât cu glucocortizoizi cât și cu mineralocorticoizi. Majoritatea practicienilor tind să supraevalueze doza de glucocorticoizi și să subestimeze doza de mineralocorticoid necesare pacienților cu boală Addison. Deoarece o doză prea mare de glucocorticoizi duce la creștere ponderală și osteoporoză, este recomandată folosirea dozei minime de cortizon tolerată fără simptome de deficit cortizolic (de regulă durerile articulare). Doza de 15-20 mg hidrocortizon administrată dimineața la prima oră urmată de alte 5 mg la ora 16:00, se suprapune cel mai bine peste cantitatea și ritmul secreției fiziologice de cortizol. Cu toate că doza substitutivă de glucocorticoizi este practic aceeași la toți pacienții, substituția cu mineralocorticoizi este destul de diferită. Doza inițială de fludrocortizon (mineralocorticoid sintetic - Florinef; Astonin H) trebuie să fie de 100 (g/zi fiind ajustată ulterior astfel încât nivelul reninei plasmatice în poziție ortostatică să fie între 1-3 ng/ml/oră. Nivelul reninei plasmatice în ortostatism mai mare de 3 ng/ml/oră la un pacient cu substituție cortizolică corectă sugerează insuficiența tratamentului cu fludrocortizon.

În cazul unor afecțiuni ușoare (greața, vărsături, febră > 380 C), doza de hidrocortizon trebuie dublată pe o perioadă

de timp cât mai mică posibil. Imposibilitatea administrării orale de hidrocortizon impune tratamentul parenteral. Pacienţii care urmează să treacă printr-o situaţie stressanta majoră (intervenţie chirurgicală cu anestezie generală, traumatisme complexe) trebuie să primească 150-300 mg hidrocortizon administrat parenteral (divizat în trei doze zilnice) cu revenirea cât mai rapidă la doză de întreţinere în timpul perioadei de recuperare. Toţi pacienţii ar trebui să poarte o "brăţară" de Urgenţă Medicală şi să fie instruiţi cu privire la folosirea de urgenţă a injecţiilor intramusculare cu hidrocortizon.

HIPOALDOSTERONISMUL HIPORENINEMIC

Deficitul mineralocorticoid poate fi de asemenea consecinţa secreţiei scăzute de renină din rinichi. Scăderea consecutivă a concentraţiei de angiotensină duce la hipoaldosteronism. Apare astfel hiperpotasemia şi acidoza metabolică hipercloremică. Concentraţia plasmatică a sodiului este normală de obicei, dar conservarea sodiului este deficitară. Nivelul reninei şi aldosteronului sunt scăzute şi nu răspund la stimuli. Cele mai frecvente afecţiuni care produc secreţie inadecvată de renină din aparatul juxtaglomerular sunt diabetul zaharat şi bolile renale tubulointerstiţiale. O parte din cazurile de hipoaldosteronism hiporeninemic sunt datorate deficitului izolat de renină. Simularea baroreceptorilor, cum este cazul schimbării posturale sau al depleţiei de volum, nu mai produce un răspuns normal al secreţiei de renină. Administrarea unor substanţe farmacologice cum sunt antiinflamatoarele nesteroide, inhibitori ai enzimelor de conversie şi antagonişti ai receptorilor beta-adrenergici pot produce de asemenea hipoaldosteronism. Tratamentul constă în restricţia aportului de potasiu şi fludrocortizon sau furosemid, administrate simplu sau în combinaţie, care sunt de obicei măsuri eficace în corectarea hiperpotasemiei şi acidozei determinate de hipoaldosteronism.

Rareori, deficitul de mineralocorticoizi apare în asociaţie cu hiperreninemia. Printre cauzele acestei afecţiuni se numără deficitul la nivelul metilaxidozei corticosteronului, complexul enzimatic responsabil de fază finală a biosintezei aldosteronului, sau distrugerea autoimună a celulelor secretante de aldosteron din zona glomerulară. Administrarea cronică de heparină sau substanţe înrudite poate produce de asemenea hipoaldosteronism hiperreninemic.

HIPERPLAZIA CORTICOSUPRARENALĂ CONGENITALĂ

Hiperplazia adrenală congenitală cuprinde un grup de afecţiuni congenitale în care biosinteza steroizilor adrenali este defectuoasă având drept consecinţă deficitul glucocorticoid şi mineralocorticoid. Datorită biosintezei anormale de cortizol, creşte compensator nivelul ACTH-ului care induce hiperplazie corticosuprarenală şi producerea excesiva a steroizilor premergatori defectului enzimatic (Fig. 67-1). S-au descris cinci tipuri majore de hiperplazie adrenală congenitală, iar manifestările clinice ale fiecărei afecţiuni depind de steroizii care sunt produşi în exces şi de cei care sunt deficitari. Toate aceste sindroame se transmit atozomal recesiv. Cea mai comună formă este deficitul de 21α - hidroxilază şi este răspunzătoare de 95% din cazurile de hiperplazie adrenală congenitală. În aceste cazuri este blocată transformarea 17-hidroxiprogesteronului şi a progesteronului în 11-deoxicortizol şi respectiv în 11-deoxicortizon, cu deficit consecutiv în producerea cortizolului şi a aldosteronului. Deficitul de cortizol duce la creşterea secreţiei de ACTH şi producerea în exces a 17-hidroxiprogesteronului şi a progesteronului.

Secreţia crescută de ACTH duce de asemenea la creşterea biosintezei de androstendiona şi DHEA, care pot fi transformate în testosteron. Pacienţii cu deficit de 21-hidroxilază pot fi împărţiţi în două categorii în funcţie de fenotip: deficitul clasic de 21-hidroxilaza, diagnosticat de regulă la naştere sau în timpul copilăriei şi deficitul de 21-hidroxilază instalat tardiv, care se manifestă în timpul sau după instalarea pubertaţii. Două treimi dintre pacienţii cu deficit clasic de 21-hidroxilază prezintă grade diferite de deficit mineralo-corticoid (forme care pierd sare), în timp ce o treime nu au pierdere de sare (forme virilizante simple). În formele care pierd sare se pare că există un deficit enzimatic mai profund. În aceste forme, la pierderea de sare contribuie atât scăderea producţiei de aldosteron cât şi creşterea concentraţiei precursorilor (progesteron şi 17-hidroxiprogesteron) care sunt antagonişti ai mineralocorticoizilor. Nou născuţii de sex feminin cu deficit clasic de 21-hidroxilază prezintă virilizarea organelor genitale, iar băieţii nou născuţi pot prezenta creşterea penisului. Pierderea de sare poate fi prezentă la ambele sexe, cu producerea consecutivă de hiponatremie, hiperpotasemie, acidoză, deshidratare şi hipotensiune. Criza adrenală apare de obicei în a doua săptămână de viaţă. Copiii la vârsta prepubertală se prezintă de regulă cu pubertate precoce (izosexuală la băieţi, heterosexuală la fete). Excesul de androgeni duce la măturarea osoasă rapidă şi eventual statura mică. Cea mai utilă determinare pentru diagnosticul deficitului clasic de 21 α hidroxilază este măsurarea 17-hidroxiprogesteronului plasmatic. O valoare mai mare de 200 ng/dl confirmă diagnosticul. Testele de laborator mai pun în evidenţă deficitul cortizolic şi hipoaldosteronismul hiperreninemic care este prezent la toţi pacienţii cu pierdere de sare şi la mulţi dintre pacienţii cu forme simple virilizante de boală.

Obiectivele tratamentului deficitului clasic de 21-α-hidroxilază sunt substituţia glucocorticoidă şi mineralocorticoidă, supresia secreţiei de ACTH şi a producţiei excesive de androgeni şi asigurarea unei creşteri şi maturări sexuale normale. Dozele fiziologice de hidrocortizon reduc producţia de androgeni dar nu până la un nivel normal. Dozele suprafiziologice de hidrocortizon normalizeaza nivele serice de androgeni, dar expun pacientul la efectele negative ale excesului de cortizon. Din aceste motive, nu a fost încă definită atitudinea cea mai potrivită pentru reducerea producţiei de androgeni fără a produce hipercortizolism. Deficitul tardiv de 21-α-hidroxilază reprezintă o variantă allelica a deficitului clasic de 21-(-hidroxilaza, caracterizat printr-un deficit enzimatic mai puţin pronunţat. Este cea mai frecventă boală autosomal recesivă la oameni şi este extrem de frecventă la evreii Ashkenazi. Sindromul se instaleaza de obicei la pubertate cu semne de virilizare (hirsutism şi acnee) şi oligo sau amenoree. Acest sindrom trebuie luat în

considerare în mod special la femeile cu hirsutism şi tulburari de ciclu menstrual nejustificate de alte cauze. Diagnosticul pozitiv este dat de creşterea nivelului plasmatic al 17-hidroxiprogesteronului peste 1500 ng/dl la 30 de minute după adminsitrarea de 0,25 mg ACTH sintetic (1-24). Cu toate că tratamentul clasic al deficitului tardiv de 21-hidroxilază este dexametazonă (0,5 mg/zi), administrarea unui antiandrogen ca spironolactonă (100-200 mg/zi) este probabil mai eficace şi are mai puține efecte adverse. În cazul deficitului tardiv de 21-α-hidroxilază nu este nevoie de substituție cu mineralocorticoid. Deficitul de 11-α-hidroxilază este răspunzător de aproximativ 5% din cazurile de hiperplazie adrenală congenitală. În acest sindrom este blocată conversia 11-deoxicortizolului în cortizol şi a 11-deoxicorticosteronului (DOC) în corticosteron (precursorul aldosteronului). Deoarece DOC este un mineralocorticoid, pacienții cu acest sindrom prezintă de regulă hipertensiune şi hipopotasemie. Virilizarea este de asemenea prezentă ca şi în deficitul de 21-α-hidroxilază; similar cu excesul de androgeni, există şi în acest caz o formă cu debut tardiv. Diagnosticul este confirmat de concentrații plasmatice crescute al 11-deoxicortizolului bazal sau după stimularea cu ACTH. Alte forme de hiperplazie corticosuprarenală congenitală apar extrem de rar şi sunt reprezentate de: deficitul de 3 β -hidroxisteroid dehidrogenaza Δ^5-/Δ^4 izomeraza, deficitul de 17-α-hidroxilază şi deficitul de 20, 22 desmolază.

SINDROAME DE HIPERFUNCȚIE CORTICOSUPRARENALĂ

Hipersecreția hormonului glucorticoid cortizol produce sindromul Cushing, o afecțiune metabolică care implică metabolismul glucidelor, proteinelor şi lipidelor. Hipersecreția mineralocorticoizilor cum este aldosteronul produce hipertensiune şi tulburări electrolitice.

Sindromul Cushing

Fiziopatologie

Creşterea producției de cortizol apare atât în situații fiziologice cât şi în situații patologice (Tabelul 67-3). Hipercotisolismul fiziologic apare în stress, în timpul ultimului trimestru al sarcinii şi la indivizi cu o activitate fizică marcantă. Hipercotizolizmul patologic apare în sindromul Cushing exogen sau endogen, diverse afecțiuni psihiatrice inclusiv depresia, alcoolismul, anorexia nervoasă, atacurile de panică şi sindromul de sevraj la narcotice sau alcool.

Sindromul Cushing poate fi consecința administrării de glucocorticoizi sau ACTH, sau producerii endogene excesive a acestor hormoni. Sindromul Cushing endogen poate fi ACTH dependent sau ACTH independent. Cazurile ACTH-dependente reprezintă 85% dintre pacienții cu sindromul Cushing şi sunt determinate de surse hipofizare de ACTH boala Cushing), surse ectopice de ACTH şi surse ectopice de CRH. Boala Cushing (cu sursă hipofizară de ACTH) reprezintă 80% dintre cazurile de sindrom Cushing ACTH-(dependent. Secreția ectopică de ACTH se întâlneşte mai frecvent la pacienții cu cancer pulmonar (variante cu celule mici), pacienți la care predomină însă simptomele pulmonare, sau la pacienți cu tumori maligne intratoracice (plămâni, timus). Alte surse de ACTH ectopic sunt reprezentate de tumori pancreatice suprarenale sau tiroidiene secretante de corticotropină.

Tabel 67-3 Clasificarea etiopatogenică a sindroamelor asociate cu hiperfuncția corticosuprarenalei

I Exces de glucocorticoizi
- A. Fiziologic
  - 1. Stress
  - 2. Exerciții fizice intense
  - 3. Ultimul trimestru de sarcină
- B. Patologic:
  - 1. Afecțiuni pshiatrice (tip pseudo-Cushing)
    - a. Depresia
    - b. Alcoolismul
    - c. Anorexia nervosa
    - d. Atacuri de panică
    - e. Sevraj la alcool/droguri
  - 2. Sindroame ACTH-dependente
    - a. Adenom hipofizar (boală Cushing)
    - b. Sindrom de secreție ectopică de ACTH
      - 1. Carcinom bronşic
      - 2. Carcinom timic
      - 3. Tumeri ale celulelor insulare
      - 4. Carcinom pulmonar cu celule mici
    - c. Secreție ectopică de CRH
  - 3. Sindroame ACTH-independente
    - a. Adenoame suprarenale
    - b. Carcinom suprarenal
    - c. Boală micronodulară suprarenală
- C. Surse exogene
  - 1. Aport de glucocorticoizi
  - 2. Aport de ACTH

II Sindroame cu exces de mineralocorticoizi
- A. Hiperaldosteronism primar
  - 1. Adenom secretăt de aldosteron
  - 2. Hiperpalzie suprarenală bilaterală
  - 3. carcinom secretăt de aldosteron
  - 4. Hiperaldosteronism supresibil la glucocorticoizi
- B. Deficit al enzimelor corticosuprarenale
  - 1. 11-β-hidroxilază
  - 2. 17-α-hidroxilază
  - 3. 11-β-steroid dehidrogenază
- C. Mineralocorticoizi din surse exogene
  - 1. Lemn-dulce
  - 2. Carbenoxolonă
  - 3. Fludrocortizon
- D. Hiperaldosteronism secundar
  - 1. Asociat cu hipertensiune
    - a. Hipertensiune malignă
    - b. Hipertensiune renovasculară
    - c. Tratament cu estrogeni
    - d. Tumori secretănte de renină
  - 2. Fără hipertensiune asociată
    - a. Sindrom Bartter
    - b. Nefropatie cu pierdere de sare
    - c. Acidoză tubulară renală
    - d. Abuz de diuretic/laxatine
    - e. Afecțiuni edematoase (ciroză, nefroză, insuficiență cardiacă congestivă)

ACTH=corticotropină
CRH=hormon eliberator de corticotropină

Tabel 67-4 Cele mai frecvente caracteristici clinice şi de laborator ale hipocortizolismului

Semne clinice şi de laborator	Frecvenţa (%)
Distribuţia ţesutului adipos (acumulare dorsocervicală şi supraclaviculară, obezitate centripetă, creştere ponderală)	95
Oprirea creşterii (la copii)	95
Stoparea pubertăţii (la copii)	90
Tulburări de cilcu menstrual (la femei)	80
Hipotiroidism central	80
Piele subţire/pletoră	80
Facies în "lună plină"	75
Apetit crescut	75
Tulburări de somn	75
Hipertensiune	75
Hipercolesterolemie/hipertrigliceridemie	70
Alterarea funcţiilor mentale/scăderea puterii de concentrare, a memoriei, stare de euforie)	70
Diabet zaharat/toleranţă inadecvată la glucoză	65
Vergeturi	65
Hirsutism	65
Miopatie proximală	60
Tulburări pshihologice (labilitate emoţională, depresie, manie. psihoză)	50
Leucocitoză	50
Scăderea libidoului/impotenţă	50
Acnee	45
Osteoporoză/fracturi patologice	40
Virilizare (la femei)	40
Fragilitate capilară	40
Vindecare încetinită a rănilor	40

Cazurile cu hipercotizolism ACTH-independent reprezintă 15% din sindroamele Cushing şi sunt reprezentate de: adenoamele de suprarenală, carcinoamele suprarenale, afecţiuni micronodulare suprarenale şi boli macronodulare autonome corticosuprarenale. Vârsta medie de debut pentru sindromul Cushing cu leziune hipofizară este de 20-30 ani, în timp ce în cazul sindromului cu secreţie ectopică sau carcinom suprarenal vârsta medie are o repartiţie bimodală: incidenţa bolii este maximă atât la copiii şi tinerii sub 20 de ani cât şi la vârste de 50-60 de ani. Raportul femei/bărbaţi pentru formele de sindrom Cushing fără tumori maligne este de 4:1, în timp ce în cazul carcinomului suprarenal raportul este 1,5:1. Datorită debutului insidios al sindromului Cushing, durata medie de evoluţie până la diagnostic este de 3 până la 5 ani.

Manifestări clinice

Cele mai frecvente semne şi simptome clinice şi de laborator ale sindromului Cushing sunt enumerate în Tabelul 67-4. Obezitatea din sindromul Cushing este centripetă, cu subţierea mâinilor şi picioarelor, aspectul fiind diferit de creşterea ponderală din obezitatea idiopatică. Dintre semnele clinice, pletora, umplerea foselor supraclaviculare şi "golful temporal" sunt mult mai specifice sindromului Cushing comparativ cu aspectul facies-ului (faţa în "lună plină") sau cu depunerea dorsocervicală de ţesut adipos ("ceafă de bizon") care pot apare şi în obezitatea fără hipercortizolism.

Pacienţii cu sindrom Cushing prezintă adeseori miopatie proximală; aceşti pacienţi nu reuşesc adesea să facă o genoflexiune. Tulburările de ciclu menstrual preced în multe cazuri alte simptoame Cushing-oide la femei, în timp ce la bărbaţi scăderea libido-ului şi impotenţa sunt adesori simptomele cele mai precoce ale bolii.

Acneea sau hirsutismul instalat la femeile de vârsta adultă trebuie să ridice suspiciunea de sindrom Cushing. Vergeturile sunt frecvente în sindromul Cushing: au culoare violacee (purpurii sau roşu închis) şi au lăţime de max. 1 cm. Un tegument extrem de subţire pe dorsul mâinilor este un semn foarte specific la adulţii tineri cu sindrom Cushing şi trebuie căutat în timpul examenului fizic. Pentru identificarea modificărilor fizionomice specifice sindromului Cushing, sunt foarte utile fotografiile mai vechi ale pacientului.

La copiii cu sindrom Cushing stoparea creşterii este aspectul cel mai frecvent întâlnit.

Stoparea pubertaţii, virilizarea şi tulburările de ciclu menstrual sunt de asemenea frecvent întâlnite. Probele de laborator modificate în sindromul Cushing sunt reprezentate de: fosfataza alcalină crescută, granulocitoză, trombocitoză, hipercoleste-rolemie, hipertrigliceridemie şi toleranţa inadecvată la glucoza sau diabet zaharat. Hipotiroidismul central apare la 70% dintre pacienţi cu sindrom Cushing şi nu este obligatoriu însoţit de alte semne de insuficienţă hipofizară. Alcaloza hipopotasemica este rar asociată cu sindromul Cushing, fiind de regulă prezentă la pacienţii cu hipercortizolism sever determinat de secreţie ectopică de ACTH.

Diagnostic

Algoritmul diagnostic al pacienţilor cu semne şi simptome de hipercortizolism cuprinde 2 etape (fig. 67-4). Prima etapă are drept obiectiv identificarea pacienţilor cu sindrom Cushing. Odată ce diagnosticul de sindrom Cushing a fost stabilit, se trece la a doua etapă, de identificare a cauzei. În cazul în care istoricul şi examenul fizic sugerează hipercortizolismul, diagnosticul de sindrom Cushing poate fi pus masurând nivelul cortizolului liber în urină strânsă în 24 de ore (urinary free cortisol-UFC). Excreţia de cortizol liber urinar reflectă cortizolul plasmatic liber filtrat şi excretat de rinichi. Acest test este extrem de sensibil pentru diagnosticul sindromului Cushing având în vedere faptul că 90% dintre pacienţi au nivele iniţiale ale UFC mai mari de 90 µg/24 ore. Pacienţii aflaţi în condiţii fiziopatologice care mimează sindromul Cushing cum ar fi afecţiunile psihiatrice sau alcolismul, au frecvent nivele ale UFC între 90 şi 300 µg/24 ore. Nivel UFC peste 300 µg/24 ore este foarte specific pentru sindromul Cushing. Pacienţii cu boală Cusing au de obicei nivelul cortizonului liber urinar între 300 şi 1000 µg/24 ore, în timp ce pacienţii cu secreţie ectopică de ACTH sau adenoame suprarenale secretante de cortizol au nivelul UFC > 100 µg/24 ore. În mod normal, cortizolul are un ritm diurn de secreţie, atingând nivelul plasmatic maxim între orele 6-8 dimineaţa şi concentraţii plasmatice minime la miezul nopţii. Nivelul

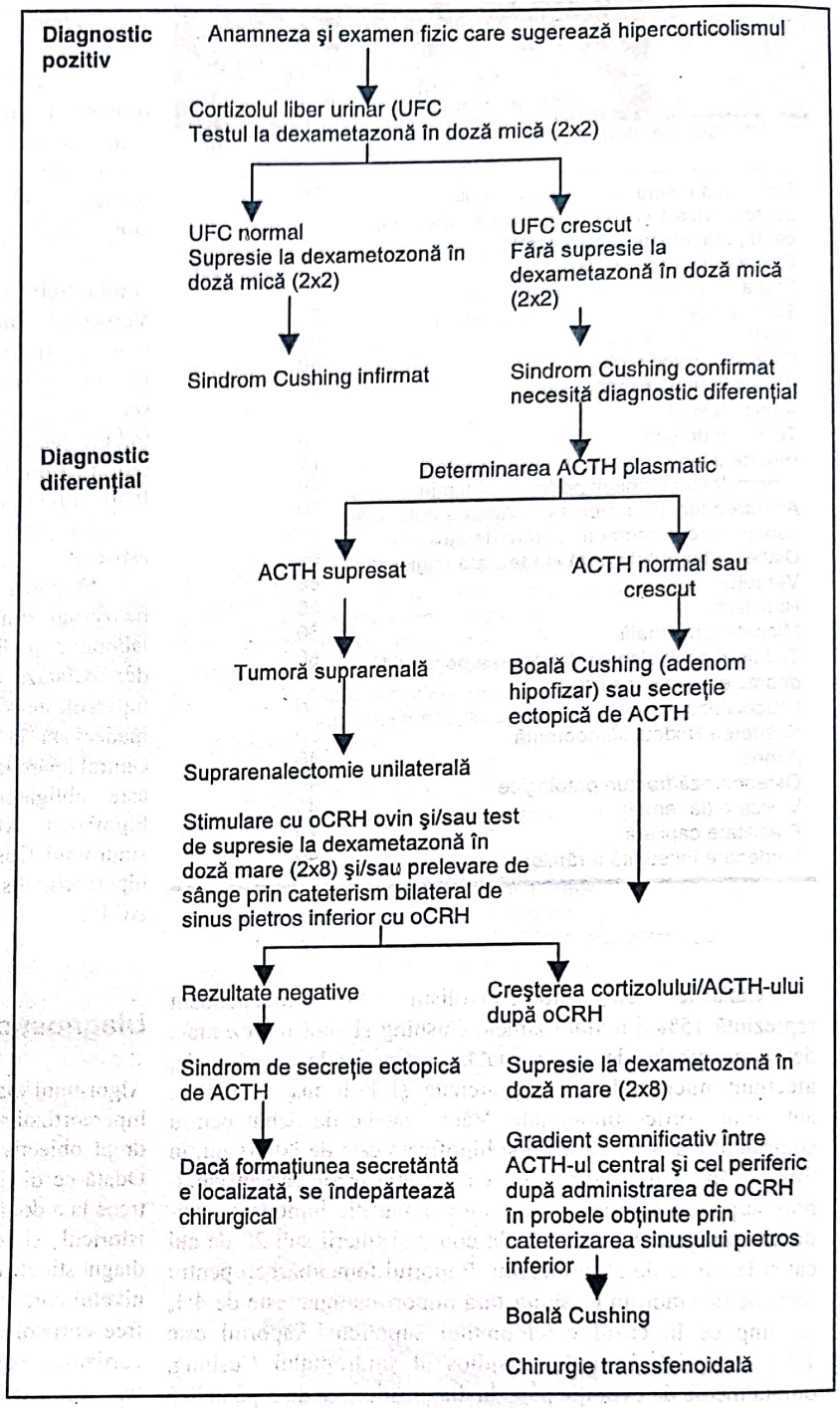


Figura 67-4

Algoritm de evaluare a pacientului cu suspiciune de sindrom Cushing; ACTH= corticotropină; oCRH=hormon ovin de eliberare a corticotropinei

cortizolului plasmatic normal recoltat la ora 8 a.m. este între 5-25 µg/dl şi scade pe parcursul zilei. Astfel, în jurul orei 23, valoarea cortizolului plasmatic este sub 5 µg/dl. Pacienţii cu sindrom Cushing nu mai prezintă însă aceste variaţii diurne ale cortizolului plasmatic. Astfel, cu toate că nivelul cortizolului plasmatic la ora 8 dimineaţa este frecvent în limite normale, în probele recoltate după amiaza sau seara cortizolul plasmatic este mult crescut. Creşterea cu peste 50% a nivelului cortizolului plasmatic dozat după amiaza sau în cursul nopţii comparativ cu probele matinale (ora 8 a.m.) constituie un puternic argument pentru sindromul Cushing. Măsurarea cortizolului în probe recoltate aleator în cursul dimineţii nu este utilă.

Testul nocturn de supresie la dexametazona poate fi folosit pentru screening-ul pacienţilor cu hipercorticism clinic. Testul constă în administrarea dexametazonei (1 mg per os) la ora 23 urmată de dozarea cortizolului plasmatic în cursul dimineţii, la ora 8. Diagnosticul de hipercorticozolism este susţinut de valoarea matinală a cortizolului plasmatic peste 5 µg/dl. Acest test este uşor de efectuat si poate fi folosit la pacienţi în ambulator. Deşi testul este destul de sensibil, unele adenoame pituitare sunt extrem de sensibile la dexametazona şi pot da rezultate fals-negative. Testul are de asemenea şi un număr de rezultate fals pozitive, de obicei la pacienţii cu depresie sau obezitate - două categorii de afecţiuni care se

diferențiază de cele mai multe ori foarte greu de hipercortizolismul moderat. Din aceste motive dozarea cortizolului liber în urina colectată în 24 de ore este un test screening mult mai bun pentru sindromul Cushing.

Diagnosticul diferențial

După stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing trebuie precizata etiologia hipercortizolismului. Etiologia este determinată cu ajutorul studiilor biochimice care evaluează reglarea prin feedback a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale, prin dozari serice sau investigații imagistice. Nivelele bazale de ACTH sunt normale sau crescute la pacienții cu boala Cushing hipofizară și secreție ectopică de ACTH și practic nedetectabile la pacienții cu sindrom Cushing primar corticosuprarenal.

În cazul testului de supresie la dexametazonă (testul Liddle) se administrează oral 0,5 mg dexametazona la fiecare 6 ore timp de 2 zile, apoi doza se crește la 2 mg dexametazona la 6 ore timp de alte 2 zile.

Cortizolul liber urinar măsurat a două zi după administrarea dozei mărite de dexametazona scade cu peste 90% din valoarea bazală la pacienții cu adenom hipofizar dar nu și la pacienții cu secreție ectopică de ACTH sau tumori corticosuprarenale scretante de cortizol. Deși testul Liddle este extrem de folositor în stabilirea etiologiei sindromului Cushing, prezintă totuși unele dezavantaje deoarece necesită 6 zile de colectare riguroasă a urinei și, implicit, spitalizarea pacientului.

Dintre pacienții cu carcinom bronșic cu secreție ectopică de ACTH, aproximativ 50% prezintă nivele supresibile de UFC la doza crescută de dexametazona (2x8) ceea ce duce la înregistrarea unui rezultat fals pozitiv. În plus, având în vedere faptul ca pacienții cu sindrom Cushing prezintă deseori secreție episodică de corticosteroizi, nivelul UFC poate varia foarte mult pe parcursul unei zile ducând de asemenea la rezultate false. Prin urmare, testul Liddle trebuie interpretat cu precauție la pacienții cu secreție episodica de glucocorticoizi,: în aceste cazuri se impun teste suplimentare care să confirme diagnosticul înainte de intervenția chirurgicală.

Testul nocturn de supresie la dexametazonă în doză mare este folositor la stabilirea etiologiei sindromului Cushing. În cadrul acestui test, se determină cortizolul plasmatic la ora 8 a.m., se administrează 8 mg de dexametazonă per os la ora 23 și se măsoară din nou cortizolul plasmatic în dimineața următoare la ora 8. În aceste condiții, la pacienții cu "pseudo-Cushing" (condiții care mimează hipercortizolismul) și la cei cu adenoame hipofizare (boala Cushing) apare supresia cortizolului plasmatic, definită ca scăderea sub 50% din valoarea bazală. Datorită numărului scăzut de pacienți cu carcinom bronșic care au fost testați astfel, supresabilitatea secreției acestor tumori la acest test nu este bine stabilită.

Testul la corticoliberină ovină (oCRH) poate fi de asemenea folosit în stabilirea etiologiei sindromului Cushing. Celulele corticotrofe ale indivizilor normali și ai pacienților cu boală Cushing hipofizara răspund la adminstrarea de CRH ovin crescând secreția de ACTH și consecutiv, pe cea de cortizol. Din acest motiv testul la oCRH nu poate fi folosit pentru diferențierea indivizilor normali de cei cu boală Cushing. Pacienții cu tumori corticosuprarenale secretante de cortizol prezintă nivele serice scăzute sau nedetectabile de ACTH care nu se modifică după administrarea de oCRH. Pacienții cu secreție ectopică de ACTH au nivele bazale mari de ACTH care nu cresc după administrarea de CRH ovin. Prin urmare, nivelul ACTH nu se modifică după administrarea CRH la pacienții cu hipercortizolism primar corticosuprarenal și la cei cu secreție ectopică de ACTH. Discrepanțele între rezultatele testelor la dexametazona și la CRH ovin necesită investigații suplimentare pentru stabilirea diagnosticului.

Prelevarea de probe de sânge prin cateterizarea bilaterală a sinusului pietros inferior în condiții bazale și după administrarea de CRH este o metodă extrem de precisă și de sigură pentru diferențierea bolii Cushing atât de sindromul secreției ectopice de ACTH cât și de adenoamele corticosuprarenale. Totuși, procedeul necesită un radiolog experimentat în cateterizarea sinusului pietros și este disponibil în doar câteva unități specializate de asistența medicală terțiară.

Investigațiile imagistice pot fi utile în evaluarea etiologiei hipercortizolismului. Acestea includ imaginea obținută prin rezonanța magnetică nucleară (RMN) la nivelul hipofizei și la nivelul suprarenalelor și tomografia computerizată (CT) și RMN. Ambele procedee sunt de asemenea folositoare în explorarea toracelui și abdomenului când este cautată o tumoare secretantă de ACTH. Mai puțin de 10% dintre pacienții cu boală Cushing dezvoltă tumori hipofizare cu diametrul peste 5 mm; numai în aceste cazuri sunt utile radiografiile clasice sau explorarea CT. Prin urmare, procedeul de electie este reprezentat de explorarea hipofizei prin RMN combinată cu administrarea intravenoasă de gadolinium. Deoarece prin acest procedeu pot fi detectate tumori hipofizare chiar de 3 mm, testul identifică aproximativ 40-50% dintre tumorile hipofizare secretante de ACTH.

Tratament

Tratamentul cel mai indicat pentru toate formele de sindrom Cushing (adenoame hipofizare, sindrom de ACTH ectopic, adenoame sau carcinoame corticosuprarenale) îl constituie tratamentul chirurgical. Boala Cushing este tratată cel mai bine prin chirurgie transsfenoidală. Cu un neurochirurg experimentat, aproximativ 90-95% dintre pacienții aflați la prima intervenție prezintă scăderea nivelelor cortizolului postoperator și peste 90% sunt considerați vindecați. Rata de succes este mai mică în cazul reintervențiilor (50-70%). Chirurgia transsfenoidală prezintă o rată scăzută a morbidității și mortalității.

În cazul pacienților cu sindrom de secreție ectopică de ACTH, localizarea tumorii prin mijloace adecvate este obligatorie înaintea intervenției chirurgicale. Pentru pacienții cu adenoame corticosuprarenale secretante de cortizol, adrenalectomia unilaterală constituie tratamentul de electie. De asemenea, pacienții cu carcinoame corticosuprarenale secretante de cortizol pot beneficia de tratament chirurgical. Totuși aceștia au un prognostic prost, cu o supraviețuire peste un an de zile de numai 20%.

Pacienții care nu se ameliorează după intervenția inițiala pe hipofiză sau prezintă recidiva bolii Cushing pot fi tratați cu radioterapie. Radioterapia hipofizară prezintă în timp mai multe complicații comparativ cu chirurgia transsfenoidală și

duce la vindecare în aproximativ 60% din cazuri. Aproape toți pacienții dezvoltă în timp panhipopituitarism, astfel încât vor necesita terapie de substituție tiroidiană, gonadală și chiar și cu glucocorticoizi.

În cazurile de boala Cushing care nu se ameliorează (nivelul cortizolului ramâne constant) după tratamentul chirurgical hipofizar urmat de radioterapie sau prezintă contraindicații de radioterapie, se efectueaza suprarenalectomie bilaterală. Aproximativ 10% dintre pacienții cu suprarenalectomie dezvoltă sindrom Nelson (hiperpigmentație și macroadenom hipofizar secretant de ACTH care da frecvent modificări de câmp vizual). Incidența sindromului Nelson este mult scăzută la pacienții care au făcut radioterapie hipofizară.

Tratamentul farmacologic pentru hipercortizolism se administrează în următoarele situații: pregătirea pacientilor pentru intervenția chirurgicală, pacienți care au fost sau sunt tratați cu iradiere hipofizară, în perioada premergătoare instalarii efectelor radioterapiei, pacienți cu sindrom Cushing moderat, sau la pacienți care au contraindicații sau refuza tratamentul chirurgical. Cele mai folosite substanțe pentru blocarea sintezei corticosuprarenale sunt: ketoconazolul, mitotanul (o,p'DDD), metiraponul, aminoglutetimidul, RU486 și trilostanul, administrate sub formă de monoterapie sau în diferite combinații.

Excesul primar de mineralocorticoizi

Fiziopatologie

Creșterea secreției de mineralocorticoizi produce retenție de sare, hipertensiune, hipopotasemie și alcaloza metabolică. În cazul hiperaldosteronismului primar (tabelul 67-3) creșterea secreției poate fi consecința unui adenom secretant de aldosteron (75%), hiperplaziei bilaterale de suprarenala (22%), carcinomului suprarenal (1%) sau hiperaldosteronismului supresibil la glucocorticoizi (<1%). Defectele enzimatice cum sunt deficitul de 11-α-steroid dehidrogenaza, 11-α-hidroxilaza sau 17 α-hidroxilaza și ingestia de mineralocorticoizi (lemnul dulce sau carbenozolona) sunt de asemenea cauze rare de exces de mineralocorticoizi. Hiperaldosteronismul secundar (vezi Tabelul 67-3) este consecința activării sistemului renina angiotensină.

Hiperaldosteronismul primar este diagnosticat de obicei în cursul evaluării hipertensiunii sau hipopotasemiei și reprezintă practic o formă curabilă de hipertensiune. Pacienții au de obicei vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, iar raportul femei-barbați este de 2 : 1.

Manifestări clinice

Principalele manifestări clinice ale hiperaldosteronismului sunt hipertensiunea, hipopotasemia și alcaloza metabolică, majoritatea simptomelor cu care pacienții se prezintă la medic fiind legate de hipopotasemie. Pacienții cu hipopotasemie moderată prezintă oboseala musculară, astenie, nicturie,

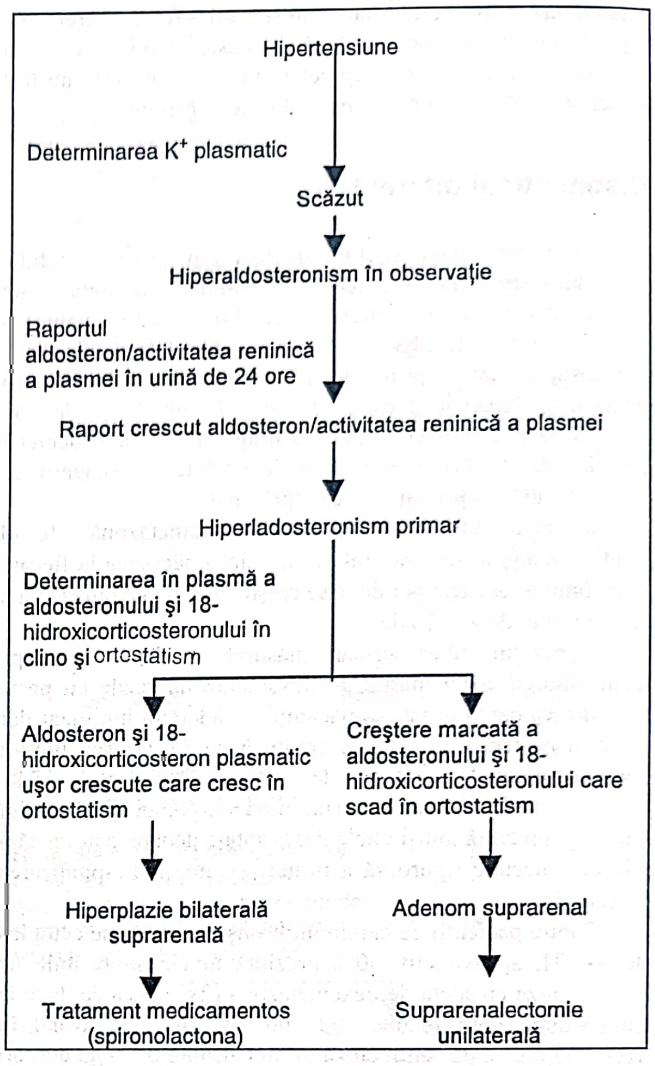


Figura 67-5

Algoritm pentru evaluarea pacienților cu hiperaldesteronism primar

torpoare și cefalee. În cazul hipopotasemiei severe apar polidipsia, poliuria, paresteziile și chiar pareze intermitente și tetanie. Tensiunea arterială poate avea valori între „borderline" și hipertensiune severă, foarte rar prezentând caracteristici de hipertensiune arterială malignă. Datorită alcalozei metabolice pacienții pot avea semnul Trousseau sau Chvostek pozitive.

Diagnostic și tratament

Obiectivul inițial în diagnosticul hiperaldosteronului este documentarea hipopotasemiei în prezența hipertensiunii (Fig. 67-5). Pacienții trebuie să aibă un aport suficient de sare și să nu ia diuretice înaintea determinării potasiului. Dieta hiposodată poate masca hipopotasemia; prin urmare, dacă anamneza sugerează un aport de sare sub 120 mEq/zi, timp de 4 zile înaintea măsurării potasiului, pacientul va primi 100 mEq de clorură de sodiu /zi. În plus, pacienții trebuie să aibă 3 săptămâni fără administrare de diuretice înaintea determinării. Dacă în aceste condiții pacientul prezintă hipopotasemie, se va măsura nivelul aldosteronului în urina din 24 de ore în condițiile unei diete normosodate (120-180 mEq/zi) și nivelul

plasmatic al reninei în poziție ridicată (poziție ortostatica minimum 2 ore). Diagnosticul de hiperaldosteronism este confirmat de nivelul aldosteronului urinar mai mare de 15 µg/zi şi nivelul supresat al reninei plasmatice (<2 ng/ml/oră).

Odată ce diagnosticul de hiperaldosteronism primar a fost demonstrat, este necesară stabilirea precisă a etiologiei deoarece adenomul secretant de aldosteron se tratează chirurgical în timp ce hiperplazia bilaterală se tratează farmacologic. Următorul test de laborator, testul postural, se face în condițiile unui aport normal de sodiu (minimum 4 zile cu cel puțin 120 mEq/zi), după repausul la pat din timpul nopții. La ora 8 dimineața se recoltează o probă de sânge în ortostatism pentru determinarea aldosteronului, 18-hidroxicorticosteronului, reninei şi cortizolului plasmatic. Pacientul ramâne în poziție şezândă timp de 2 ore, iar la ora 10 a.m. se recoltează o nouă probă de sânge pentru aceleaşi determinări. Indivizii normali au nivelul bazal al aldosteronului plasmatic mai mic de 8 ng/dl, pacienții cu hiperplazie bilaterala au valori între 8 şi 20ng/dl iar o valoare peste 20 ng/dl sugerează diagnosticul de adenom corticosuprarenal. După 2 ore în poziție ortostatică, indivizii normali vor avea o creştere a reninei şi aldosteronului cu scăderea cortizolului ca urmare a scăderii activității ACTH la ora 10 a.m. comparativ cu ora 8 dimineața. Pacienții cu hiperplazie bilaterală prezintă totuşi sensibilitate posturală şi vor avea creşterea reninei în ortostatism. Pacienții cu adenom nu mai prezintă activarea sistemului reninic şi au de obicei o scădere marcată a nivelului aldosteronului datorită diminuării secreției de ACTH. O valoare a 18-hidroxicorticosteronului plasmatic mai mare de 50 ng/dl, care scade în ortostatism, este specifică pacienților cu adenom, în timp ce valoarea bazală < 50 ng/dl care creşte după modificarea posturii este sugestiva pentru hiperplazie bilaterală. Aceste studii posturale confirmă de obicei diagnosticul de hiperaldosteronism primar şi fac diferențierea între adenom şi hiperplazie bilaterală. Dacă aceste teste confirmă diagnosticul de hiperaldosteronism primar, următoarea investigație constă în examenul CT al glandelor suprarenale pentru localizarea tumorii. Dacă este evidențiat un adenom într-una din glandele suprarenale cu aspect normal contralateral, iar testele biochimice sugerează adenomul suprarenal, pacientul va beneficia de suprarenalectomie unilaterală. Cu toate acestea, chiar şi pacienții la care examenul CT evidențiază leziuni bilaterale suprarenale pot beneficia de acest tip de intervenții, deoarece doar unul dintre adenoame poate fi funcțional. În cazurile cu studii biochimice sugestive pentru adenom şi aspect CT sugestiv pentru afectare bilaterală este utilă recoltarea de probe sanguine pentru aldosteron şi cortizol prin cateterizarea venelor suprarenale. Pacienții care au atât teste biochimice cât şi investigații imagistice sugestive pentru afectarea bilaterală, vor fi tratați farmacologic, de obicei cu spironolactona. Pacienții cu teste biochimice de hiperplazie bilaterală necesită şi evaluare pentru hiperaldosteronismul supresibil la glucocorticoizi printr-o probă terapeutică: administrarea de probă a dexametazonei duce la remiterea hiperaldosteronismului în acest sindrom rar autozomal dominant.

Hiperaldosteronismul secundar activării sistemului renină-angiotensină şi hipertensiunii poate apare la pacienții cu hipertensiune malignă sau cu hipertensiune renovasculară, la pacienții care primesc tratament cu estrogeni şi mai rar, la pacienți cu tumori secretante de renină. Hiperaldosteronismul fără hipertensiune apare la pacienții cu sindrom Bartter, nefropatie cu pierdere de sodiu sau acidoză renală tubulară şi la pacienții care abuzează de diuretice şi laxative.

HIPERFUNCȚIA MEDULOSUPRARENALEI

Medulosuprarenaia sintetizează catecolamine (norepinefrină, epinefrină şi dopamină) din tirozină. Norepinefrina, principala catecolamină produsă de medulosuprarenală, acționează predominant ca alfa-agonist. producând vasoconstricție. Epinefrina acționează în primul rând pe beta-receptori, având efect pozitiv inotrop şi cronotrop asupra inimii, producând vasodilatație periferică şi creşterea concentratiei de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Acțiunile dopaminei circulante nu sunt bine definite. În timp ce norepinefrina este sintetizată în sistemul nervos central şi neuronii simpatici postganglionari, epinefrina este sintetizată practic în întregime în medulosuprarenală. Contribuția medulosuprarenalei la secreția norepinefrinei este relativ mică. Suprarenalectomia bilaterală produce modificari minime ale nivelului norepirefrinei circulante cu toate că secreția de norepirefrină este redusă dramatic. Prin urmare, hipofuncția medulosuprarenalei nu are un impact major fiziologic, în timp ce hipersecreția catecolaminelor produce sindromul clinic de feocromocitom.

Feocromocitomul

Fiziopatologie

Cu toate că feocromocitoamele se pot dezvolta în orice ganglion simpatic din organism, mai mult de 90% din feocromocitoame apar în medulosuprarenală. Dintre tumorile extra-adrenale, majoritatea sunt localizate în mediastin sau abdomen. Aproximativ 5% dintre cazuri sunt feocromocitoame suprarenale bilaterale care fac parte de obicei din sindroame familiale. Feocromocitomul poate apare în cadrul sindromului de neoplazie endocrina multiplă (MEN) tipul 2A sau 2B. Sindromul MEN 2A (sau sindrom Sipple) este caracterizat prin carcinom medular, hiperparatiroidism şi feocromocitom, în ce timp sindromul MEN 2B cuprinde carcinom medular, neurinoame mucoase, ganglioneurinoame intestinale, aspect marfanoid şi feocromocitom. Feocromocitoamele se mai asociază cu neurofibromatoză, hemangioblastoză cerebeloretiniană (sindrom von Hippel-Lindau) şi tuberoscleroză.

Manifestări clinice

Deoarece majoritatea feocromocitoamelor secretă în principal norepinefrină, hipertensiunea este cea mai frecventă manifestare clinică. Hipertensiunea este uneori paroxistică şi poate fi asociată cu alte simptome, dintre care cele mai frecvente constituie triada: cefalee, palpitații şi transpirații. Alte simptome cuprind: „flush" cutanat, anxietate, greață, oboseală, scădere ponderală şi dureri abdominale şi toracice. Aceste paroxisme pot fi precipitate de stressuri emoționale,

exercițiu fizic, anestezie, presiune abdominală sau ingestie de alimente bogate în tiramină. Unii pacienți au hipotensiune ortostatică, care poate fi consecința eliberării epinefrinei și/sau dopaminei de la nivelul tumorii. Tensiunea arteriala prezintă fluctuații foarte mari, iar hipertensiunea asociată cu feocromocitomul nu răspunde de obicei la tratamentul antihipertensiv standard.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul feocromocitomului constă în demonstrarea excreției urinare crescute de catecolamine sau metaboliți ai acestora (metanefrinele și acidul vanilmandelic) în timpul unei crize hipertensive. Deși uzual în urina se masoară și catecolaminele totale, epinefrină, norepinefrină și acidul vanilmandelic, determinarea metanefrinelor urinare pare să fie singurul test important. De asemenea, mai poate fi utilă și măsurarea catecolaminelor plasmatice. În acest scop, prelevarea sângelui se face în timpul unei crize hipertensive, cu pacientul în poziție ortostatică cu un cateter intravenos montat anterior pentru a evita stress-ul puncției venoase. Pacienții cu feocromocitom au norepinefrina plasmatică >1500 pg/ml sau epinefrina >500 pg/ml. Dacă valorile sunt ușor crescute, la limită, este necesar un test de supresie la clonidină. În cadrul acestui test, se administrează 0,3 mg/kg corp clonidina per os si se determină catecolaminele plasmatice înainte și după 3 ore de la administrare. Indivizii normali prezintă o scădere a catecolaminelor plasmatice până la valorile normale, în timp ce pacienții cu feocromocitom au același nivel sau o creștere a catecolaminelor. Odată ce diagnosticul de feocromocitom a fost confirmat, se efectuează un examen CT al glandelor suprarenale. Majoritatea feocromocitoamelor intra-adrenale sunt ușor de identificat cu ajutorului examenului CT. Dacă examenul CT este negativ, feocromocitoamele extra-adrenale pot fi vizualizate cu ajutorul ^{131}I-metaiodobenzil guanidinei (MIBG), octreotidului radiomarcat sau examenului abdominal RMN (rezonanța magnetică nucleară).

Tratamentul feocromocitomului este chirurgical dacă leziunea poate fi localizată. Pentru scăderea morbidității și mortalității chirurgicale, trebuie efectuată alfa blocada preoperatorie. În acest scop se administrează fenoxibenzamina și alfa-metil-p-tirozină (un inhibitor al tirozin-hidroxilazei, enzima limitatoare a biosintezei catecolaminelor) timp de 1-2 săptămâni înaintea operației. Dacă tumoarea secretă epinefrina, se vor adminstra beta-blocante în timpul intervenției chirurgicale. După operație, este nevoie de obicei de un volum mare de soluții saline pentru a menține tensiunea arterială. Aproximativ 5-10% dintre feocromocitoame sunt maligne. Pacienții cu feocromocitoame au de obicei un prognostic prost. Chimioterapia sau 131I-MIBG pot fi utile. De asemenea, alfa-metil-p-tirozină poate fi folosită pentru scăderea secreției de catecolamine din tumoare.

BIBLIOGRAFIE

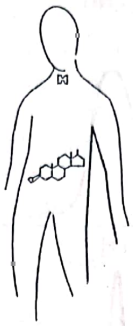
Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332:1351-1361.

Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB Jr, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, Loriaux DL, Nieman LK: Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 1992; 116:211-217.

Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr, Loriaux DL:Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the adrenal cortex. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG CS, van Heerden JA: Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 1990; 65:96-110.

68



Endocrinologia aparatului de reproducere feminin

DEZVOLTAREA SEXUALĂ NORMALĂ

Comparativ cu testiculele, ovarele nu participă activ la diferențierea sexuală pe parcursul vieții intrauterine. Structura ductelor mülleriene se dezvoltă dând naştere la trompe uterine, uter şi 1/3 superioară a vaginului, iar organele genitale externe vor rămâne deschise fiind reprezentate de labii, vagin şi orificiul uretral la nivelul perineului atât în prezența ovarului, cât şi în absența gonadelor.

În timpul copilăriei, ovarul secretă o cantitate mică de estradiol care este suficientă pentru a inhiba eliberarea gonadotropilor hipofizari FSH (hormonul foliculostimulant) şi LH (hormonul luteinizant). Vârsta normală de instalare a pubertății este între 8 şi 13 ani. Modificarea inițială pare sa fie scăderea sensibilității hipotalamusului la feedback-ul inhibitor al estrogenilor. Pe măsură ce hipotalamusul devine mai puțin sensibil, sunt secretate cantități mai mari de gonadoliberină (GnRH) având ca rezultat creşterea concentrațiilor de gonadotropi hipofizari: FSH inițial urmat mai de târziu de LH. Nivelul crescut de FSH circulant stimulează secreția de estrogeni din ovare. Estrogenii sunt responsabili de dezvoltarea structurilor sexuale secundare: sânii, labiile mici şi labiile mari, mucoasa vaginală şi mărirea de volum a uterului. Androgenii ovarieni împreună cu cei secretați de suprarenale determină şi mențin creşterea părului pubian şi axilar. Saltul statural pubertar reprezintă de asemenea consecința acțiunii hormonilor steroizi la nivelul epifizelor oaselor lungi. Menarha (debutul sângerărilor ciclice uterine), apare la o vârstă medie de 12,8 ani în Statele Unite şi reprezintă un eveniment relativ tardiv în cadrul pubertății. Timp de aproximativ un an după menarhă, majoritatea ciclurilor menstruale sunt anovulatorii şi reprezintă eliminarea mucoasei uterine formate sub acțiunea stimulatoare a estrogenilor ovarieni.

Ciclurile menstruale normale, ovulatorii, necesită atât coordonarea hipotalamusului, hipofizei şi a ovarelor, cât şi prezența unui uter intact şi un vagin deschis care să permită scurgerea sângelui menstrual. Ciclul menstrual este împărțit în două faze (Figura 68-1). Faza foliculară, sau proliferativă, începe în prima zi de sângerare menstruală care este considerată ziua 1 a ciclului şi continuă până în momentul ovulației, aproximativ ziua a 14-a dintr-un ciclu normal de 28 de zile. Perioada de timp care urmează după ovulație până la menstra următoare reprezintă faza luteală sau secretorie şi durează în medie 14 zile. În timpul primei jumătăți a fazei foliculare, celulele gonadotrofe hipofizare secretă cantități crescute de FSH, care la rândul său stimulează secreția de estrogen de la nivelul foliculilor ovarieni. În timpul celei de a 2- a jumătăți a fazei foliculare, concentratia crescută de estrogen acționează prin feedback negativ asupra hipofizei având drept consecință scăderea secreției de FSH. Concentrațiile de LH cresc treptat în timpul fazei foliculare. Estrogenii secretați în faza foliculară stimulează proliferarea endometrului, scad vâscozitatea şi cresc cantitatea mucusului cervical. FSH-ul stimulează dezvoltarea unor foliculi din stadiul de foliculi primordiali. Oricum, majoritatea foliculilor devin atretici şi se dezintegrează; în general, un singur folicul parcurge toate etapele necesare pentru a deveni folicul preovulator sau De Graaf. Când estrogenii ating un anumit nivel, apare un efect de feedback pozitiv al acestora asupra hipotalamusului şi hipofizei care duce la creşterea acută a concentrațiilor de FSH şi LH. Acest "vârf" de gonadotropi produce ovulația şi debutul fazei luteale.

După ovulație, foliculul se transformă în corp galben care secretă atât estradiol cât şi progesteron. Aceşti hormoni stimulează secreția glandelor endometriale şi pregătesc endometrul pentru implantarea blastocistului în cazul în care concepția are loc. Dacă fecundația nu are loc, corpul galben regresează, nivelul estrogenilor şi progesteronului scade, iar mucoasa uterină este eliminată, marcând începutul unui nou ciclu menstrual. Ciclurile menstruale ovulatorii continuă până în momentul apariției unei sarcini, a menopauzei, a anomaliilor funcționale sau diverselor stări patologice.

PUBERTATEA PRECOCE

Pubertatea precoce este reprezentată de creşterea sânilor şi uterului, creşterea secreției vaginale şi mărirea vitezei de creştere cu sau fără apariția părului axilar sau pubic înaintea vârstei de 8 ani. Pubertatea precoce trebuie diferențiată de telarha prematură (creşterea izolată a sânilor) şi de adrenarha prematură (dezvoltarea izolată a părului axilar şi pubian fără alte semne de pubertate secundar unei creşteri uşoare a secreției de androgeni adrenali). Puberatea precoce completă sau adevărată în care sunt prezente toate manifestările pubertății reflectă activarea prematură a axei hipotalmo-hipofizo-ovariene. Acest lucru poate fi consecința unor boli

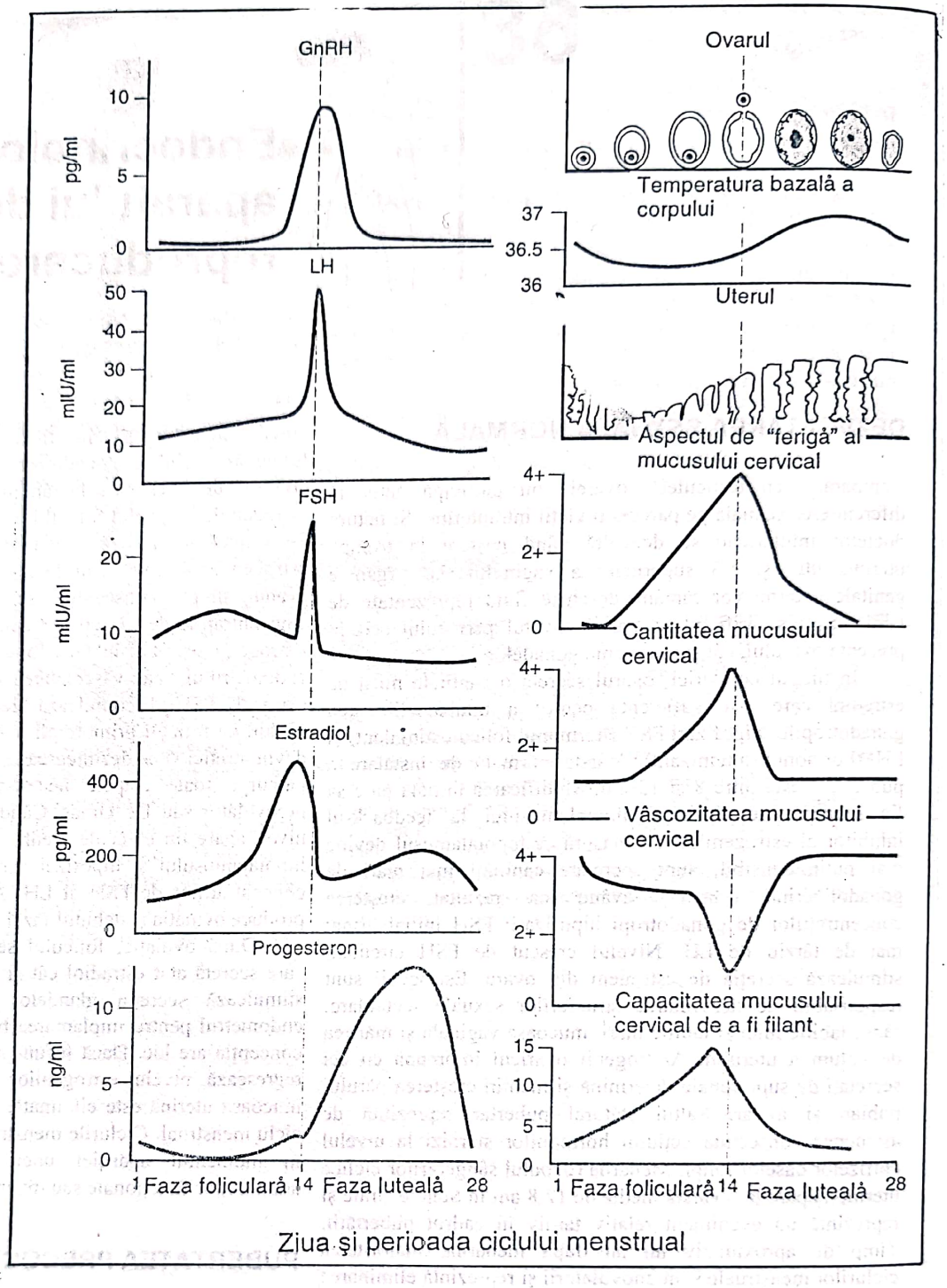


Figura 68-1

Reprezentarea schematică a ciclului menstrual normal; FSH=hormonul foliculostimulant; GnRH=gonadoliberină; LH=hormon luteinizant (După Branstein GD: Female reproductive disorders. In Hershman JM (ed.): Endocrine Pathopshysiologii: A Patient-Oriented Approach. Philadelphia, Lea&Febiger, 1988, p153)

ale sistemului nervos central, cum ar fi: gliomul hipotalmic sau hamartomul secretant de GnRH. Majoritatea fetelor cu pubertate precoce nu prezintă leziuni structurale identificabile ceea ce face ca afecțiunea să fie considerată idiopatică Hipotiroidismul primar este o cauză rară de pubertate precoce şi galactoree. Altă cauză este sindromul McCune-Albright care mai include displazia fibroasă a oaselor lungi şi multiple pete "café-au-lait". Puberatatea precoce izosexuală incompletă are aspectul unei acțiuni crescute a estrogenilor consecutiv expunerii la estrogeni din surse exogene, chiste foliculare, ovariene sau tumori ale celulelor granuloase ovariene. Virilizarea consecutivă excesului de androgeni, apare la fetele cu hiperplazie suprarenală congenitală sau cu tumori ovariene sau suprarenale secretate de androgeni şi constituie precocitatea heterosexuală. În aceste cazuri trebuie efectuată o anamneză riguroasă pentru evaluarea expunerii la estrogeni exogeni, iar pentru evaluarea altor cauze trebuie căutate eventuale pete "café-au-lait" şi neurofibroamele printr-un examen neurologic detaliat. Evaluarea inițială a pubertății precoce izosexuale include obligatoriu măsurarea LH-ului şi estradiolului. Dacă ambii hormoni au valori crescute peste normalul vârstei, atunci pubertatea precoce este datorată activării premature a axei hipotalamo-hipofizo-ovariene. Tehnica de electie pentru identificarea leziunilor structurale

este rezonanță magnetică nucleară la nivelul regiunii hipotalamo-hipofizare. Dacă nivelul estradiolului este crescut dar cel al LH-ului este supresat, atunci precocitatea sexuală este independentă de gonadotropi și este indicată evaluarea ultrasonografică a ovarelor după ce aportul exogen de estrogeni a fost exclus. Dacă pacienta prezintă semne de virilizare, trebuie măsurate concentrațiile testosteronului seric și respectiv al dehidroepiandrosteron-sulfatului (DHEA-S). DHEAS este un androgen slab și este secretat în proporție de 95% de către suprarenale. Dacă testosteronul este crescut iar DHEAS este normal sau scăzut, atunci echografia ovariană poate evidenția o tumoră ovariană secretantă de androgeni. Dacă sunt crescuți atât testosteronul cât și DHEAS, atunci se impun teste suplimentare (test de stimulare cu ACTH) pentru evaluarea hiperplaziei suprarenale congenitale. Dacă testosteronul este normal, atunci se face supresia secreției de androgeni suprarenali cu dexametazonă. Dacă nivelul de DHEAS nu scade, este necesară evaluarea radiologică a suprarenalelor cu ajutorul examenului CT pentru un eventual neoplasm.

Pubertatea precoce centrală poate fi tratată cu un analog retard al GnRH care induce fenomenul de "down regulation" la nivelul receptorilor GnRH din celulele gonadotrofe adenohipofizare având ca rezultat scăderea concentrațiilor de gonadotropi. Tratamentul eficient al cauzei precocității sexuale incomplete va duce la regresia modificărilor pubertare.

Tabel 68-1 Cauze de amenoree primară

Anomalii ale tractului inferior
Aplazie sau atresie vaginală
Himen imperforat
Afecțiuni uterine
Absența congenitală a uterului
Distrucția endometrului
Afecțiuni gonadale
Disgenezii gonadale*
Deficit de 17-α-hidroxilază*
Sindrom de rezistență ovariană*
Sindromul ovarelor polichistice
Testicul feminizant
Afecțiuni suprarenale
Hiperplazie suprarenală congenitală
Afecțiuni tiroidiene
Hipotiroidism*
Afecțiuni hipotalamo-hipofizo-suprarenale
Hipopituitarism*
Tumori hipofizare secretante de prolactină*
Întârzieri induse de stres de nutriție sau de exercițiul fizic*
Întârziere constituțională*

*Asociate cu absența dezvoltării sexuale secundare incomplete

AMENOREA

Amenorea primară este definită prin absența menstrelor la o persoană cu fenotip feminin, cu vârsta de minimum 16 ani, în timp ce amenorea secundară reprezintă absență menstrelor timp de minimum 3 luni la o femeie cu menstră prezentă în antecedente.

Amenorea primară

Un mod rezonabil de clasificare al cauzelor amenoreei primare îl constituie sediul leziunii (tabelul 68-1). Anomaliile tractului genital inferior care afectează vaginul sau uterul sunt asociate cu amenoree, dar pacientele prezintă dezvoltare normală a sânilor, părului pubian și axilar deoarece axa hipotalamo-hipofizo-ovariană și secreția de estrogeni sunt normale. Aceste paciente pot avea de asemenea atât simptome premenstruale cum ar fi tumefacția sânilor, creștere în greutate și edematiere, cât și durere ovulatorie în mijlocul ciclului (mittelschmerz). Dacă uterul este intact iar vaginul obstruat, atunci pacienta prezintă lunar o formatiune abdominală inferioară dureroasă determinată de colectarea sângelui menstrual în spatele obstrucției. Tratamentul constă în corectarea chirurgicală a himenului imperforat sau a vaginului atretic care reprezintă obstrucția. Dezvoltarea defectuoasă a tractului müllerian poate fi reprezentată de absența trompelor uterine, a uterului și a treimii superioare a vaginului și poate asocia malformații ale tractului urinar, vertebrelor și inimii. Aceste paciente, ca și cele care au endometrul distrus în urma unor infecții prezintă o dezvoltare sexuală normală și simptome ciclice legate de ovulație.

Cea mai frecventă cauză ovariană de amenoree primară este sindromul Turner, o disgenezie gonadală 45X. Acest sindrom, care apare cu o frecvență de 1 la 3000-5000 de copii de sex feminin, este caracterizat de statură mică și multiple anomalii somatice cum ar fi: epicantus, urechi jos implantate, gât scurt, nevi pigmentari multipli, limfedemul mâinilor și picioarelor, malformații renale și coarctație de aortă. Există multe anomalii care pot fi asociate cu insuficiența ovariană: statură mică, ovarele fibrizate care nu conțin țesut germinal, unele anomalii somatice, alte disgenezii gonadale (tip XX sau XY), dar asocierea cu anomaliile somatice enumerate mai sus este specifică sindromului Turner. Practic, aceşti indivizi au tendința de a creşte înalți deoarece oasele lungi cresc sub influența hormonului de creştere fără ca osificarea epifizală să aibă loc sub acțiunea steroizilor sexuali. Pacientele cu deficit de 17-α-hidroxilază care afectează atât ovarele cât și suprarenalele nu sunt capabile să sintetizeze cortizol și estrogeni, dar sintetizează mineralocorticoizi suprarenali în exces, ceea ce produce: amenoree primară, absența caracterelor sexuale secundare și hipertensiune. Pacientele care nu prezintă receptori normali pentru FSH la nivelul foliculilor ovarieni pot avea amenoree primară cu dezvoltare scăzută a caracterelor secundare. În constrast cu pacientele cu disgenezie gonadală, fetele cu sindrom de rezistență la nivelul ovarului au foliculi primordiali în ovare.

Cu toate că testiculul feminizant nu este o afecțiune a persoanelor cu sex feminin genetic, bărbații cu acest sindrom nu au receptori normali la androgeni și se prezintă prin urmare cu fenotip feminin, amenoree primară și dezvoltare normală a sânilor; părul axilar și pubian este absent datorită absenței receptorului androgenic din foliculul pilos. Hiperplazia congenitală suprarenală, incluzând deficitul de 21-α-hidroxilază, 11-β-hidroxilază și 3-β-hidroxisteroid dehidrogenază, poate asocia amenorele primară, hirsutism și virilizare. Fetele cu deficit sever de 21-α-hidroxilază și 11-β-hidroxilază se pot prezenta ca pseudohermafroditism feminin datorită fuziunii pliurilor labio-scrotale sub efectul androgenilor.

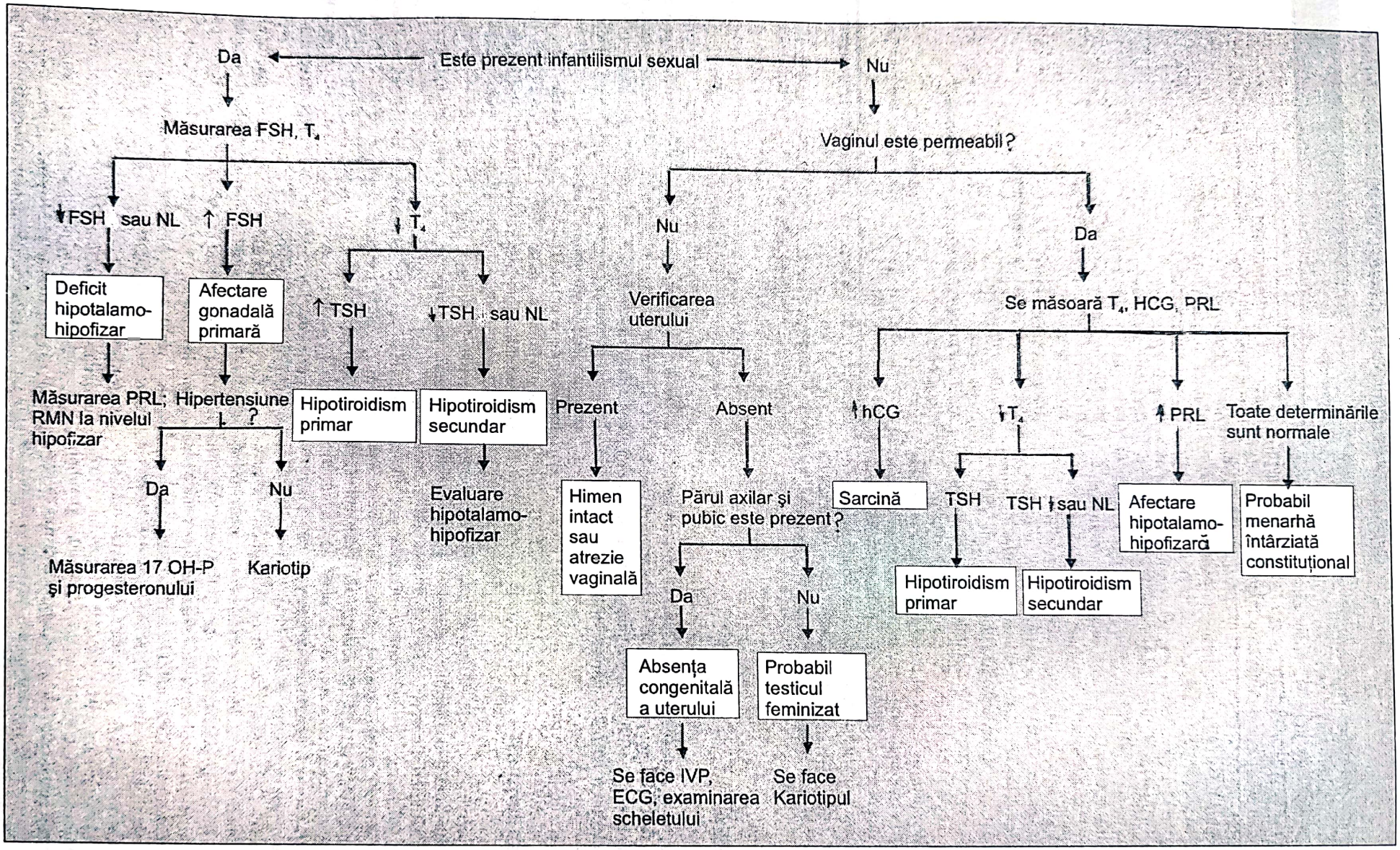


Figura 68-2
Algoritm pentru evaluarea amenoreei primare; ECG = electrocardiograma; FSH = hormon foliculostimulant; hCG = hormon gonadotrop carionic uman; IVP = urografie intravenoasă; RMN= rezonanţă magnetică nucleară; NL= normal; 17-OH -P =17-hidroxiprogesteron; PRL =prolactină; T_4 = tiroxină; TSH= tirotropină; ↓ =scăzut; ↑=crescut

Hipotiroidismul în timpul adolescenței poate duce la infantilism sexual ca și hipopituitarismul consecutiv anomaliilor structurale sau absenței factorilor de eliberare hipotalmici. Tumorile secretante de prolactină, asociate mai frecvent cu amenorea secundară, pot apare prepubertar cu absența consecutivă a eliberării normale de gonadotropi.

Amenorea primară poate apare de asemenea la femeile tinere cu anorexie nervoasă sau bulimie și la cele care au pierdut mult în greutate sau suferă de malnutriție în urma unor diete prea aspre. În aceste cazuri, există un defect funcțional hipotalmic care duce la un grad de imaturitate a funcției de eliberare a GnRH din hipotalamus.

Corectarea anomaliilor de nutriție duce la instalarea pubertății. În mod similar, fetele care fac exerciții fizice intense și au puțin țesut adipos pot prezenta amenoree primară. Acest aspect este frecvent întâlnit la gimnaste și alergătoare de fond și se remite după reducerea efortului și creșterea proporției de țesut adipos. Una dintre cele mai comune cauze de amenoree primară este întârzirea constituțională a menarhiei; aceasta are o puternică componentă genetică, rudele de sex feminin ale pacientului având frecvent în istoric debutul tardiv al menstrelor. Aceste paciente prezintă frecvent unele manifestări pubertare înainte de 16 ani dar menstrele pot întârzia chiar câțiva ani.

În cazul pacientelor care nu prezintă semne sau simptome de virilizare, după ce se exclude pe baza anamnezei și examenului fizic prezența unei boli sistemice care asociază disfuncție hipotalamică, diagnosticul pozitiv poate fi pus conform algoritmului din figura 68-2. Tratamentul depinde de afecțiunea de bază. Deoarece pacientele cu deficit cronic de estrogeni dezvoltă osteopenie, în cazul hipogonadismului primar și /sau afecțiunilor hipotalamo-hipofizare, se impune terapia de substituție estrogenică. În bolile hipotalamo-hipofizare, când este dorită o sarcină, se pot folosi gonadotropi pentru inducerea ovulației. Amenorea primară asociată cu hipotiroidismul răspunde la substituția cu hormoni tiroidieni.

Amenorea secundară

În Tabelul 68-2 sunt enumerate diversele cauze ale amenoreei secundare. Încă o dată, putem folosi clasificarea în funcție de sediul leziunii.

Sarcina este cea mai comună cauză de amenoree secundară; diagnosticul este pus ușor prin anamineză și poate fi confirmat cu unul dintre testele rapide și sensibile care măsoară gonadotropul corionic uman (hCG) în ser sau urină. O infecție uterină sau intervenții chirurgicale pe uter în antecedentele recente sugerează prezența unor leziuni la nivelul endometrului care-l fac insensibil la estrogeni și progesteron (sinechia uterină de ex.)

De asemenea, atrofia endometrului consecutivă administrării prelungite de progestative cum ar fi medroxiprogesteronul acetat, poate produce amenoree secundară.

Chimioterapicele, mai ales agenții alkilanți folosiți în tratamentul neoplaziilor și iradierea pelvină pot duce la distrugerea foliculilor ovarieni și amenoree secundară

Tabel 68-2 Cauze de amenoree secundară

Cauze uterine
Aplazie sau atresie vaginală
Sarcina
Cicatrici endometriale
Atrofie endometrială
Cauze ovariene
Menopauză precoce
Chimioterapie sau iradiere
Idiopatică sau autoimună
Tumori ovariene
Sindromul ovarelor polichistice
Cauze suprarenale
Hiperplazie congenitală suprarenală cu debut tardiv
Sindrom Cushing
Tumori suprarenale virilizante
Insuficiență corticosuprarenală
Cauze tiroidiene
Hipotiroidism
Hipertiroidism
Cauze hipotalamo-hipofizare
Hipopituitarism dobândit
Hiperprolactinemia
Supresia farmacologică
Boli de nutriție
Afecțiuni ale sistemului nervos extrahipotalamic

consecutivă. Insuficiența ovariană prematură cu absența funcției ovariene la paciente sub 40 de ani poate apare ca un fenomen izolat sau ca parte a sindromului de insuficiență poliglandulară care include tiroidită autoimună, insuficiență suprarenală, vitiligo sau diabet zaharat. Insuficiența ovariană prematură prezintă simptomatologie de menopauză cu instabilitate vasomotorie și uscăciunea mucoasei vaginale.

Tumorile ovariene produc rar amenoree dacă nu secretă androgeni, situație în care produc și virilizare. Tumorile ovariene secretante de estrogeni produc frecvent oligomenoree caracterizată prin sângerări vaginale neregulate, cu perioade intermenstruale mai mari de 35 de zile. Cea mai comună cauză ovariană de amenoree secundară este sindromul ovarului polichistic. Așa cum a fost descris inițial, sindromul ovarelor polichistice include obezitate, oligo-sau amenoree, hirsutism și infertilitate asociată cu ovare mărite ce conțin chiste foliculare multiple. Astăzi este recunoscut faptul că multe paciente cu sindromul ovarelor polichistice pot prezenta numai disfuncții menstruale.

Aceste paciente pot avea o ușoară creștere a androgenilor suprarenali și ovarieni și un raport crescut LH/FSH.

Producția excesivă de androgeni suprarenali poate fi de asemenea asociată cu amenoree secundară. Au fost raportate astfel, mai multe forme de hiperplazie suprarenală congenitală cu manifestări ușoare, atenuate sau cu debut tardiv. Cea mai frecventă leziune este deficitul parțial de 21-α-hidroxilază care produce amenoree primară sau secundară cu sau fără acnee, hirsutism sau semne de virilizare. Pacienții cu sindrom Cushing sau tumori suprarenale virilizante pot prezenta de asemenea amenoree secundară consecutiv excesului de androgeni. Insuficiența corticosuprarenală produce o scădere marcată de greutate cu inducerea ulterioară a disfuncției hipotalamice și amenoree.

În mod similar, atât hipotiroidismul cât și

hipertiroidismul, prin modificările în starea de nutriție și prin anomaliile metabolismului hormonilor steroizi sexuali, pot produce tulburări menstruale; în hipertiroidism apare mai frecvent amenorea, în timp ce hipotiroidismul asociază mai degrabă polimenoree (cicluri menstruale cu durata sub 21 de zile). Exceptând hiperplazia congenitală suprarenală, pacientele cu afecțiuni de bază suprarenale sau tiroidiene care asociază amenoree, prezintă de obicei suficiente manifestări cinice ale afecțiunii de bază pentru a sugera diagnosticul corect. Există de asemenea o serie de boli hipotalmice și hipofizare care duc la amenoree secundară. Procesele distructive de la nivelul hipofizei cum ar fi bolile infiltrative, infecțioase, vasculare, imunologice sau neoplazice pot produce amenoree secundară, asociată uneori cu manifestări clinice ale altor deficite de hormoni tropi. Deoarece nivelul seric crescut al prolactinei interferă cu eliberarea normală ciclică a gonadotropilor, hiperprolactinemia, fie că este indusă farmacologic, fie că este secretată de un adenom hipofizar, produce amenoree secundară cu sau fără galactoree asociată. Disfuncțiile hipotalmice pot fi prezente atât în tulburările primare de alimentație cât și în cadrul bolilor sistemice care produc o scădere marcată în greutate. Tratamente cum sunt contraceptivele orale sau alte substanțe care cresc nivelul prolactinei pot supresa hipotalmusul și hipofiza. În plus, stressul emoțional sau afecțiunile psihice pot produce disfuncții hipotalmice. Un exemplu elocvent al implicării funcțiilor corticale superioare în funcția hipotalamică este reprezentat de sarcina falsă în care amenorea este asociată cu creșterea în greutate, mărirea și angorjarea sânilor și creșterea abdomenului, simulând gestația.

Schema din Figura 68-3 este un algoritm util pentru elucidarea cauzelor de amenoree secundară. În toate cazurile, sarcina trebuie exclusă în primul rând; măsurarea hCG seric sau urinar sunt teste rapide și extrem de utile în acest scop. Un test de sarcină negativ poate fi urmat imediat de administrarea de progesteron. Apariția sângerării vaginale in termen de două săptămâni după administrarea de progesteron demonstrează faptul că există o secreție suficientă de estrogeni pentru a produce proliferarea endometrului care este sensibil la acțiunea acestora. Absența sângerării poate fi consecința deficitului sever de estrogeni sau a unor afecțiuni ale endometrului. Diferențierea se face stimulând endometrul timp de 1-2 luni cu estrogeni cu testare la progesteron consecutivă. Absența menstrei în acest caz sugerează o afecțiune care implică endometrul uterin; pacienta trebuie consultată în serviciul de ginecologie pentru examenul direct al endometrului.. Dacă sângerarea apare după stimulare („priming") cu estrogeni, atunci uterul este sensibil la estrogeni si trebuie căutată o afectare la alt nivel. Dacă pacienta a scăzut în greutate, trebuie evaluate hipertiroidismul, insuficiența cortico-suprarenală, tulburările de nutriție, sau alte boli sistemice care produc scădere ponderală. În absența scăderii ponderale, următorul pas este evaluarea hirsutismului și/sau virilizării. Dacă pacienta nu prezintă hirsutism sau virilizare, sunt necesare măsurarea FSH-ului și prolactinei. Nivelul crescut de FSH seric indică insuficiență ovariană, în timp ce un nivel normal sau scăzut al FSH, cu sau fără creșterea prolactinei, sugerează prezența unei afecțiuni hipofizare sau hipotalmice. În cazul pacientelor hirsute sau virilizate, pentru localizarea (suprarenală sau ovariană) a afecțiunii, sunt necesare măsurarea FSH-ului, LH-ului, testosteronului și DHEAS.

Tratamentul amenoreei secundare depinde de afecțiunea de bază. În cazul insuficienței ovariene premature este necesară terapia de substituție cu estrogeni pentru simptomatologia vasomotoare, uscăciunea vaginală și profilaxia osteopeniei și a bolilor coronariene. Dacă nu există nici o contraindicație cum ar fi adenomul hipofizar secretant de prolactină, pacientele cu disfuncții hipofizare sau hipotalamice trebuie să primească de asemenea tratament cu estrogeni. Tumorile ovariene sau suprarenale sunt extirpate chirurgical; dacă sunt maligne sau recidivează se pot trata cu inhibitori ai sintezei de androgeni cum este ketoconazolul, sau în cazul neoplasmelor suprarenale, o-p'-DDD (mitotan). Tratamentul sindromului ovarelor polichistice depinde de manifestările clinice. Pentru amenoree, simpla administrare de progesteron la un interval de 1-3 luni este suficientă pentru înlăturarea mucoasei uterine hiperplaziate. Hirsutismul și virilizarea pot fi tratate cu antiandrogeni, glucocorticoizi sau contraceptive orale. Fertilitatea poate fi obținută prin administrarea de antiestrogeni cum este clomifenul citrate sau prin stimularea directă a ovarului cu gonatotropi umani de menopauză.

HIRSUTISM

Hirsutismul este reprezentat de creșterea părului cu caracter terminal în zonele corpului sensibile la androgeni, cum este barba sau buza superioară (regiunea mustății). Virilizarea este reprezentată de hirsutismul care asociază treptat hipertrofia clitorisului, îngroșarea vocii, pierderea părului în zonele temporale și dezvoltarea tipic masculină a musculaturii. Cauzele de hirsutism cu și fără virilizare sunt enumerate în tabelul 68-3.

Aproximativ 10-15% din femei au hirsutism, în marea majoritate a cazurilor fiind familial, determinat de sindromul ovarelor polichistice sau hirsutism idiopatic. Pacientele cu varianta familială au în general menstre normale și nu prezintă modificări ale nivelelor serice hormonale. Pacientele cu hirsutism idiopatic au o ușoară creștere a producției ovariene de testosteron sau prezintă o sensibilitate crescută a foliculului pilos la nivele normale de testosteron. Hirsutismul este o manifestare comună a sindromului ovarelor polichistice; un mic procent din aceste paciente pot prezenta de asemenea și virilizare datorită producției excesive de androgeni atât la nivelul ovarului cât și suprarenalelor. Când hirsutismul este rezultatul uneia din cele trei afecțiuni enumerate mai sus, debutul este la vârsta apariției menarhiei, și evoluția este lent progresivă. Hiperplazia congenitală suprarenală, în special deficitul de 21-α-hidroxilază, este răspunzătoare de mai puțin de 5% din cazurile de hirsutism. Creșterea moderată a nivelului plasmatic al ACTH-ului din acest sindrom duce la producerea excesivă de 17-α-hidroxiprogesteron și androgeni suprarenali care se manifestă prin hirsutism, acnee și menstre neregulate. Sindromul HAIR-AN este reprezentat de manifestările clinice de hiperandrogenism (HA), asociat cu rezistență la insulină (IR) și acanthozis nigricans (AN). În cadrul acestui sindrom rar, ovarele prezintă hipertecoză stromală și chiste foliculare, iar creșterea producției

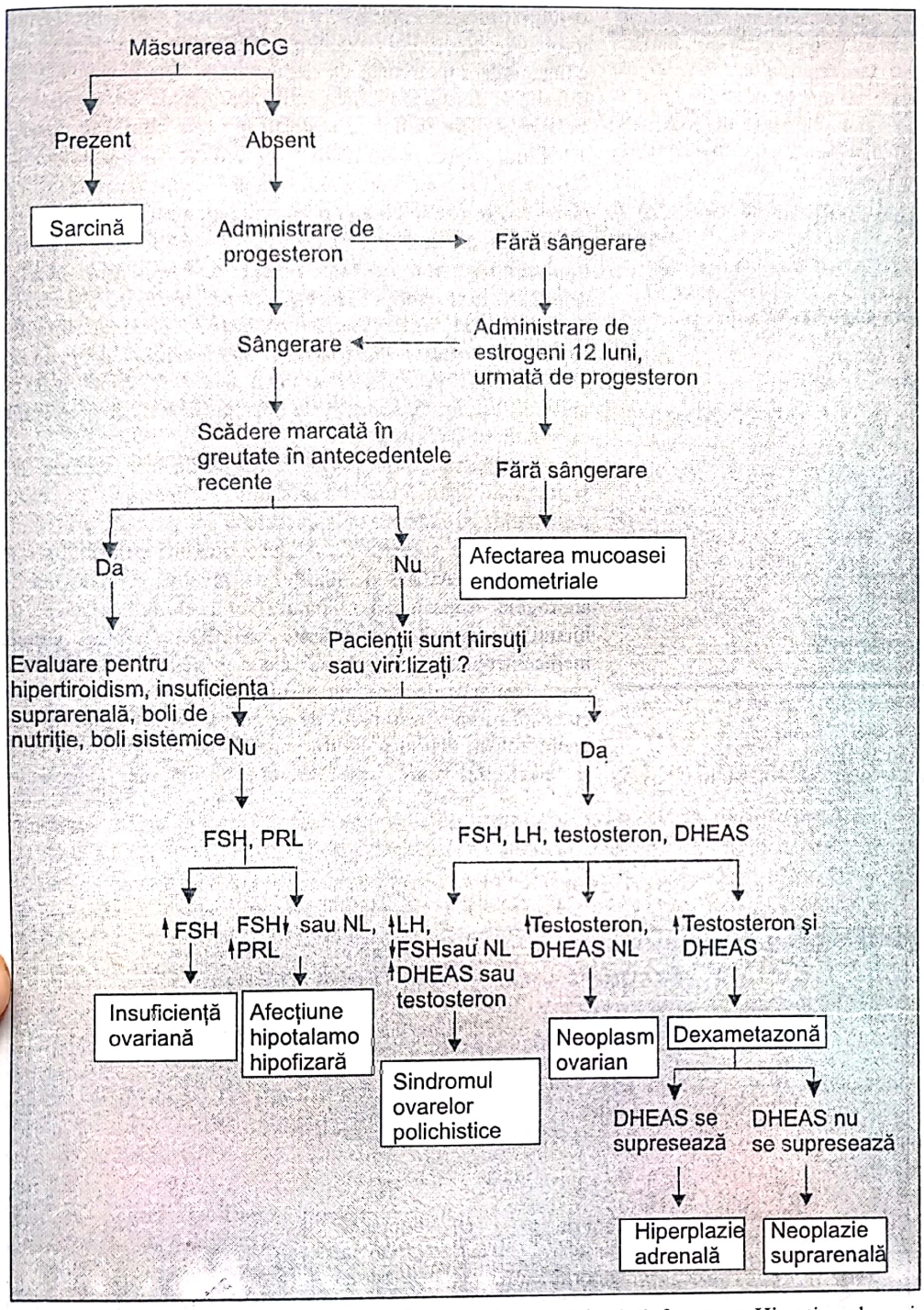


Figura 68-3

Algoritm de evaluare al amenoreei secundare (vezi textul pentru detalii); DHEAS =dehidroepiandrosteron-sulfat; HCG = gonadotrop corionic uman; LH= hormon luteinizant; NL= normal; PRL = Prolactină; ↓=scăzut; ↑=crescut; ↑↑=intens crescut.

de testosteron din ovare este consecința hiperinsulinismului. Hirsutismul poate fi de asemenea o componentă minoră în tabloul clinic al hipotiroidismului și al tumorilor hipofizare secretante de hormoni de creștere sau ACTH. Cauza primordială în aceste cazuri este de obicei ușor de identificat în momentul apariției hirsutismului. Hirsutismul cu sau fără virilizare se întâlnește și la paciente care folosesc steroizi anabolizanți sau alte medicamente cu activitate androgenică. Diverse substanțe farmacologice cum sunt minoxidilul sau diazoxidul pot cauza hipertricoză care reprezintă creșterea firelor de păr de tip terminal pe o arie mai întinsă decât în cazul hirsutismului adevărat. Hipertricoza apare de asemenea în înfometare. Hirsutismul cu virilizare poate apare la paciente care iau steroizi anabolizanți și poate fi de asemenea prezent la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice sau hiperplazie congenitală suprarenală. Instalarea rapidă a hirsutismului și virilizării sugerează existența unei tumori virilizante ovariene sau suprarenale.

Evaluarea în scop diagnostic include măsurarea testosteronului seric, DHEAS și a 17-α-hidroxiprogesteronului (Figura 68-4). Dacă determinările evidențiază concentrații normale, pentru toți cei trei hormoni, pacienta prezintă probabil hirsutism idiopatic sau sindromul ovarelor polichistice. Diferențierea dintre cele două sindroame este

Tabel 68-3 Cauze de hirsutism

Hirsutism fără virilizare
Indivizi normali
Familial
Indus de medicamente
Idiopatic
Condiții patologice
Afecțiuni ovariene
Sindromul ovarelor polichistice
Hipertecoză
Sindrom HAIR-AN
Afecțiuni suprarenale
Hiperplazia congenitală suprarenală tardivă
Afecțiuni tiroidiene
Hipertiroidism
Afecțiuni hipotalamo-hipofizare
Acromegalia
Boala Cushing
Hirsutism cu virilizare
Indivizi normali
Steroizi anabolizanți
Condiții patologice
Boli ovariene
Sindromul ovarelor polichistice
Tumori ovariene virilizante
Afecțiuni suprarenale
Hiperplazie suprarenală congenitală
Adenom sau carcinom suprarenal

HAIR-AN =Hiperandrogenism, rezistență la insulină și acantozis nigricans

făcută de dozarea ulterioară a LH-ului și FSH-ului. Nivele normale sau ușor crescute ale testosteronului, DHEAS și a 17 α-hidroxiprogesteronului sunt întâlnite în hirsutismul idiopatic, sindromul ovarelor polichistice sau hiperplazia congenitală suprarenală cu debut tardiv. Pentru diagnosticul diferitelor forme de hiperplazie suprarenală congenitală se face un test de stimulare la cortrosyn care constă în dozarea 17-α-hidroxiprogesteronului, 17-α-hidroxipregnenolonului, DHEA și 11-dezoxicortizolului după administrarea de ACTH sintetic. Pacientele cu valori crescute ale testosteronului seric dar cu nivele normale de DHEAS sau 17--α-hidroxiprogesteron au de regulă un neoplasm ovarian sauhipertecoză ovariană, în timp ce pacientele cu testosteron ușor crescut și creșteri marcate ale DHEAS prezintă neoplasm suprarenal sau hiperplazie suprarenală congenitală. Diferențierea dintre acestea două poate fi făcută atât cu ajutorul testului de supresie de dexametazonă, cât și cu testul de stimulare la cortrosyn.

Extirparea chirurgicală a neoplasmelor ovariene sau suprarenale constituie tratamentul de elecție. În cazul pacientelor cu hiperplazie suprarenală congenitală se instituie tratamentul de substituție cu glucocorticoizi pentru supresia producției de ACTH și inhibiția consecutivă a producției de androgeni suprarenali. Tratamentul celorlalte cauze de hirsutism constă în diferite combinații între terapia medicamentoasă și tratamentele cosmetice. Tratamentele cosmetice sunt decolorarea părului în regiunea feței, epilare cu ceară (utilă pentru părul de pe corp), depilare prin ras sau creme folosit mai ales pentru părul de pe abdomenul inferior și electroliza care este singura formă de îndepărtare

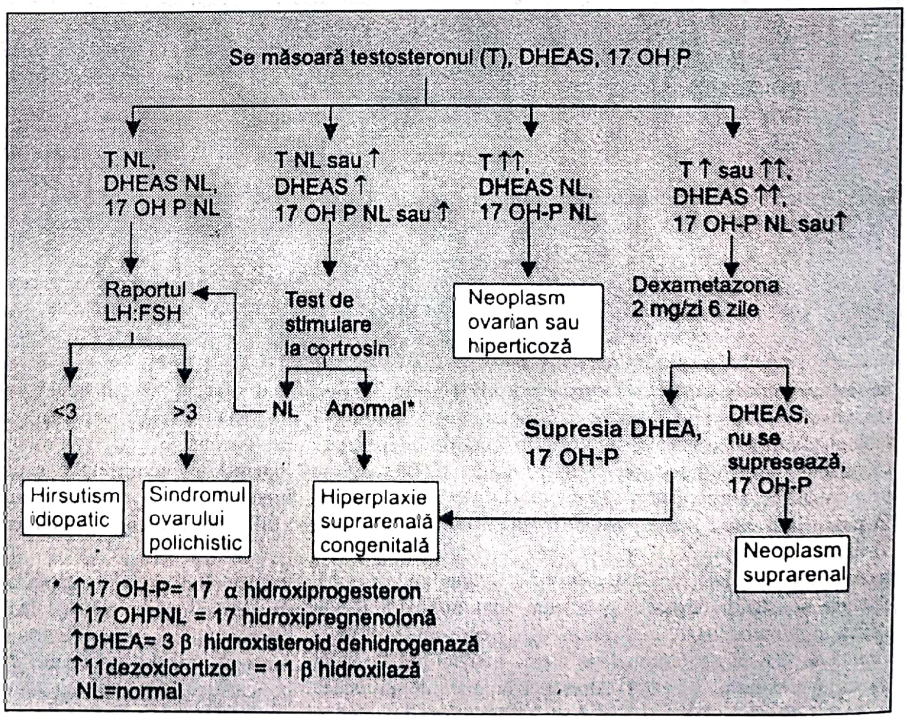


Figura 68-4

Teste de laborator pentru evaluarea hirsutismului (vezi textul pentru detalii); DHEAS = dehidroepian-drosteron-sulfat; NL= normal; 17 OH P = 17-α -hidroxiprogesteronul ; ↑=crescut; ↑↑=intens crescut

Tratamentul farmacologic constă în supresie hormonală cu ajutorul contraceptivelor orale, glucorticoizilor, agoniştilor retard de GnRH şi ketoconazolului, un antifungic care inhibă producţia de androgeni. Administrarea de antiandrogeni este de asemenea utilă, deoarece se leagă competitiv de receptorii androgenici înlocuind androgenii ovarieni şi suprarenali cu acţiuni mai puternice. Substanţele cu efect antiandrogenic folosite frecvent în Statele Unite sunt spironolactona şi flutamidul. Inhibitorii de 5-α-reductază, cum este finasterida, sunt de asemenea inhibitori eficace ai creşterii părului, dar femeile trebuie să aplice măsuri contraceptive pe durata tratamentului, deoarece finasterida traversează placenta şi inhibă fuzionarea pliurilor labioscrotale la feţii de sex masculin concepuţi în perioada tratamentului. În concluzie, tratamentul farmacologic scade rata de creştere a firelor de păr în aproximativ 75% din cazuri, dar nu produce în general căderea părului preexistent.

Deoarece turnoverul firului de păr este scăzut, pacientele trebuie avizate că sunt necesare între 3 şi 6 luni până când un tratament îşi poate dovedi eficacitatea.

INFERTILITATEA

În cazul cuplurilor infertile (aproape 15% din totalul cuplurilor) în aproximativ 40% din cazuri infertilitatea este datorată factorilor feminini, în 40% factorilor masculini şi în restul de 20% din cazuri, factorilor de cuplu. Factorii masculini includ: defecte de spermatogeneză, obstrucţia sistemului de transport al spermei din testicule spre ureter, ejaculare retrogradă, medicamente, anomalii imunologice cu anticorpi antispermatici. Factorii feminini de infertilitate cel mai frecvent întâlniţi sunt: anovulaţie sau oligo-ovulaţie, afecţiuni ale trompei uterine, anomalii care afectează mucusul cervical şi prezenţa anticorpilor antispermatici în tractul genital.

Primul pas în evaluarea factorilor masculini de infertilitate îl constituie spermograma completă pentru analiza densităţii, morfologiei şi mobilităţii spermatice. Funcţia ovulatorie poate fi evaluată în primul rând cu ajutorul datelor obţinute prin anamneză: prezenţa unor simptome sugestive pentru ovulaţie cum ar fi infiltrare premenstruală, angorjarea sânilor, crampe menstruale, sau durere ovulatorie (mittelschmerz) cu două săptămâni înainte de menstră. Deoarece progesteronul produce o uşoară creştere a temperaturii corpului, creşterea susţinută a temperaturii bazale în partea a doua a ciclului menstrual evidenţiată cu ajutorul monitorizării zilnice a temperaturii bazale, poate constitui o dovadă destul de consistentă a prezenţei ovulaţiei. Documentarea creşterii progesteronului seric sau proliferarea endometrului sincronă cu ziua ciclului menstrual evidenţiată prin biopsie endometrială, reprezintă dovada certă a ovulaţiei.

Evaluarea calităţii mucusului cervical se face la mijlocul ciclului menstrual când cantitatea este maximă vâscozitate minimă şi are caracter filant (capacitatea de a fi întins între degete sau două lamele sub forma unui fir subţire) -Figura 68-1. Testul postcoital evaluează numărul şi mobilitatea spermatozoizilor prezenţi în mucusul cervical, examinarea fiind făcută la 2 ore după ce cuplul a avut contact sexual. Dacă spermiile nu sunt mobile, cuplul trebuie investigat pentru prezenţa anticorpilor antispermatici la nivelul tractului genital feminin sau a celui masculin. Permeabilitatea trompelor uterine este evaluată cu ajutorul histerosalpingografiei sau prin injectare de substanţe colorate în cavitatea uterină şi trompe în momentul laparoscopiei. Laparocopia este de asemenea utilă pentru diagnosticul endometriozei, una din cauzele de infertilitate. Dacă nu este posibilă terapia afecţiunii de bază care duce la infertilitate, pot fi indicate tehnologii de reproducere asistată cum sunt: fertilizarea in vitro, transfer intrafolicular de gamet sau injectarea directă a spermiei în ovocit.

DISMENOREA

Dismenorea este definită prin dureri pelvine cu caracter colicativ, greaţă, vomă, diareee şi cefalee cu puţin timp înainte sau chiar în timpul menstruaţiei, şi este cauzată de contracţiile uterine induse de prostaglandine. Când dismenorea este severă poate produce nu numai disconfort ci şi inabilităţi. Dismenorea primară în care nu se poate identifica un mecanism patologic precis, răspunde de obicei la inhibitori ai sintezei de prostaglandine cum ar fi: indometacin, ibuprofen, naproxen sau acid mefenamic. Dismenorea secundară apare consecutiv unui proces patologic în mod special al endometriozei. În cazul în care disconfortul nu este ameliorat de inhibitori ai sintezei de prostaglandină, se poate folosi supresia ovulaţiei cu ajutorul contraceptivelor orale, agoniştilor de GnRH sau a progestativului androgenic Danazol.

SINDROMUL PREMENSTRUAL (SPM)

Sindromul premenstrual include atât simptome fizice cum ar fi creşterea în greutate, balonarea, edemele periferice, cefalea şi angorjarea sânilor, cât şi simptome afective cum ar fi: iritabilitatea, anxietatea, depresia, insomnia, astenia, creşterea apetitului şi afectarea capacităţii de a iniţia şi întreţine relaţii sociale. Sindromul apare cel mai frecvent în partea a doua a fazei luteale chiar înaintea menstruaţiei, dar poate începe încă din momentul ovulaţiei, cu o durată egală cu cea a fazei luteale. Etiologia nu este cunoscută şi este probabil multifactorială. Dismenorea este asociată frecvent sindromului premenstrual. Tratamentul constă atât în eliminarea cafeinei, alcoolului şi a sării, cât şi în folosirea spironolactonei ca antagonist de aldosteron (pentru retenţia hidrică sau a inhibitorilor sintezei de prostaglandine pentru dismenoree şi cefalee. De asemenea este utilă inhibiţia ovulaţiei cu ajutorul agoniştilor de GnRH şi terapiei de substituţie cu estrogeni. Ocazional, folosirea medicaţiei antidepresiei (de ex. fluoxetinul), poate duce la ameliorarea simptomatologiei.

MENOPAUZA

95% dintre femeile din Statele Unite au menopauza la vârste

cuprinse între 45 şi 55 de ani, cu o medie de 51 de ani. Instalarea menopauzei se poate face prin dispariția bruscă a menstrelor dar în marea majoritate a cazurilor există o perioadă de câteva luni sau chiar ani înainte de menopauză în care episoadele de sângerare uterină sunt complet neregulate datorită scurtării fazei luteale. Simptomele menopauzei pot apare înaintea dispariției menstrelor. Bufeurile sau "flush-ul" reprezintă cel mai comun simptom vasomotor de menopauză; constă într-un scurt episod de vasodilatație cutanată cu eritem şi senzație de căldură, transpirație abundentă, care interesează de obicei pieptul, gâtul şi fața. Frecvența episoadelor variază, dar pot fi atât de severe încât trezesc pacienta în cursul nopții, aceasta dezvoltând în timp somnolență diurnă şi depresie.

Deficitul estrogenic produce scăderea secrețiilor vaginale, ceea ce duce la uscăciunea mucoasei vaginale şi dispareunie sau act sexual dureros. Deficitul estrogenic îndelungat produce osteopenie şi creşterea concentrației hipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) cu mărirea consecutivă a riscului cardiovascular. Administrarea de estrogeni ameliorează simptomele vasomotorii şi uscăciunea vaginală, scade rezorbția osoasă osteoclastică (reducând astfel riscul fracturilor osoase osteoprotice) şi creşte nivelul seric al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) care scad riscul bolilor coronariene. În cazurile efectelor nedorite ale terapiei cu estrogeni sunt incluse creşterea în greutate, creşterea incidenței litiazei biliare şi a hipertensiunii, balonarea şi mastodiniile. Dacă pacienta are uterul integru, estrogenii cresc riscul de cancer endometrial; acest risc este înlăturat de coadministrarea sau administrarea ciclică a unui analog de progesteron. Deoarece există posibilitatea creşterii riscului de cancer mamar la femeile în tratament de substituție cu estrogeni, este indicată examinarea periodică a sânilor şi efectuarea anuală a mamografiei de control.

BIBLIOGRAFIE

Franks S: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333:853.

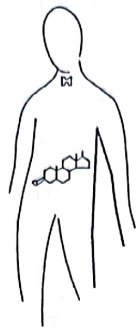
Golfien A, Monroe SE: Ovaries. *In* Greenspan FS, Baxter JD (eds.): Basic & Clinical Endocrinology. 4th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, p 419.

Lobo RA: Treatment of the Postmenopausal Women: Basic and Clinical Apsects. New York, Raven Press, 1994.

Redmond GP:Androgenic Disordes, New York, Raven Press, 1995.

Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994

69



Cancerul de sân, col, uter şi ovare

CANCERUL MAMAR

Cancerul de sân este cea mai frecventă afecţiune malignă a femeilor din Statele Unite. În 1994, aproximativ 182.000 de femei au dezvoltat cancer de sân în SUA, şi mai mult de 46.000 au murit în urma acestei boli. ªansa de a dezvolta cancer de sân pe parcursul vieţii este semnificativă pentru o femeie din opt. Cu toate că două treimi din cazuri apar la menopauză, 15% apar la femei sub 40 de ani.

Etiologie

Etiologia cancerului mamar nu este cunoscută dar o serie de factori de risc sunt asociaţi cu apariţia acestuia (Tabelul 69 - 1).

Tipuri histologice

Cel mai frecvent tip histologic de cancer mamar este carcinomul ductal infiltrativ (80 %) urmat de carcinomul lobular infiltrativ (5-10%) şi carcinomul ductal intraepitelial. Celelalte cazuri reprezintă diverse combinaţii de carcinom ductal infiltrativ, mucos, papilar şi lobular. Carcinomul ductal este de obicei unilateral, în timp ce carcinomul lobular este mai frecvent bilateral. Majoritatea cancerelor de sân sunt adenocarcinoame dar ocazional apar şi carcinoame medulare (6%), mucoase, tubulare, cu celule scuamoase, sarcoame, sau boală Paget.

Screening

Cancerul de sân este detectat de obicei de către paciente prin autopalpare; în consecinţă toate femeile adulte trebuie instruite cu privire la importanţa şi tehnica autopalpării. În cazul femeilor peste 40 de ani este necesară şi examinarea de către medic. Mamografia, un test screening eficient, este recomandată femeilor peste 50 de ani la un interval de 1-2 ani, anual în cazul femeilor de orice vârstă care au cancer mamar în antecedentele personale şi al femeilor peste 40 de ani care au cancer de sân în antecedentele heredocolaterale sau prezintă alţi factori de risc majori. Cea mai mică tumoră palpabilă are diametrul de 1 cm. Mamografia efectuată de rutină poate depista carcinoame mai mici de 0,5 cm. Rata supravieţuirii este semnificativ mai mare în cazul cancerelor detectate prin mamografie comparativ cu cele depistate prin palpare. Riscul examinărilor radiografice frecvente ale sânului nu egalează beneficiul potenţial al screening-ului de vreme ce doza de iradiere este aproximativ 1/10din cea utilizată în urmă cu 20 de ani.

Tablou clinic

Aspectul clinic cel mai comun este prezenţa unei mase tumorale palpabile la nivelul sânului la o femeie în postmenopază.Cele mai frecvente semne şi simptome sunt enumerate în Tabelul 69 - 2.

Diagnostic

Diferenţierea dintre tumorile mamare benigne cum sunt fibroadenoamele, lipoamele, zonele inflamatorii şi tumorile maligne este deseori dificilă, în special la femeile în premenopauză. Diagnosticul de certitudine impune examenul histologic. Pentru diagnostic se folosesc puncţia- aspiraţie cu ac fin (5% rezultate fals negative), biopsia percutană sau o biopsie prin incizia sau excizia tumorii. Mamografia este utilă pentru examinarea restului de ţesut mamar şi a sânului contralateral, dar nu este universal valabilă pentru diagnostic; prin acest procedeu 10% dintre cancere pot "scăpa" diagnosticului. În cazul unei tumori suspecte, biopsia este necesară chiar dacă mamografia este negativă. Mamografia este utilă de asemenea pentru ghidarea unei biopsii în cazul tumorilor nepalpabile. În cazul chisturilor şi cancerelor mamare diagnosticul poate fi pus şi cu ajutorul examenului ultrasonografic.

Stadializare şi tratament

Pentru evaluarea metastazelor pulmonare, costale sau vertebrale este necesară efectuarea unei radiografii toracice. Scintigrama osoasă se face pentru excluderea metastazelor osoase; nu este necesară de obicei în cazul cancerelor mici.

Tabel 69-1 Factori de risc pentru cancerul de sân

Factori de risc majori

Vârsta înaintată
Antecedente familiale de cancer de sân
Rude de gradul întâi şi doi cu cancer mamar (inclusiv rudele din partea tatălui), în special cancer în premenopauză .
Mutaţii la nivelul genelor BRCA 1 sau BRCA2
Leziuni mamare precanceroase (papilomatoză , hiperplazie atipică)
Cancer mamar în antecedente la unul din sâni , mai ales dacă a fost în premenopauză.
Menarhă precoce (< 12 ani).
Menopauză tardivă (> 52 ani)
Nuliparitate
Radioterapie toracică
Istoric familial de cancer al ovarului , uterului sau colonului.
Obezitate (femeile în postmenopauză)
Rezidenţă în America de Nord sau Europa Nordică
Posibil terapia de substituţie cu estrogeni în postmenopauză.
Posibil dietă bogată în grasimi sau alcool.

Factori de risc minori

Sarcină dusă la termen sub vârsta de 18 ani.
Menopauză precoce
Castrare sub 37 de ani.
Femei asiatice rezidente în Asia.

Examenul CT abdominal şi testele funcţionale hepatice sunt necesare pentru depistarea metastazelor hepatice. Ocazional, se pot găsi nivele serice crescute ale antigenului carcinoembrionic (CEA) sau ale CA-15-3 (antigen seric asociat cu procesele maligne). Determinarea prezenţei sau absenţei receptorilor pentru estrogeni şi progesteron la nivelul tumorilor de sân este utilă pentru evaluarea prognosticului şi a terapiei hormonale.

Tratamentul cancerului de sân este extrem de complex şi s-a schimbat rapid în ultimii ani. Factorii de prognostic nefavorabil sunt prezenţa metastazelor în ganglionii limfatici axilari, varietatea histologică cu grad înalt de malignitate, subtipul inflamator de carcinom, absenţa receptorilor estrogenici, şi expresia crescută a oncogenelor şi a receptorilor factorului de creştere epidermal.

Tabel 69-2 Simptome şi semne de cancer mamar

Stadiu precoce

Nodul palpabil mamar (75%)
Mastodinii
Secreţie , retracţie sau ulceraţie la nivelul mameloanelor
Masă palpabilă în axilă
Reducerea dimensiunilor mamelonului.

Stadii avansate

Fixarea tumorii de peretele toracic
Edem al braţului
Ulceraţie
Metastaze la distanţă în plămân , oase, ficat, şi creier.
Scădere ponderală (caşexie tumorală)
Hipercalcemie.

Tabel 69-3 Tratamentul şi prognosticul cancerului mamar

Stadiul O (carcinom în situ): peste 95 % supravieţuire la 5 ani.
a. Carcinom intraductal în situ :
Excizie locală largă, biopsie prin excizia tumorii cu radioterapie sau mastectomie totală (cu sau fără disecţia ganglionilor axilari).
b. Carcinom lobular în situ (frecvent bilateral):
Fără tratamente anterioare: mastectomie total uni sau bilaterală cu sau fără disecţia ganglionilor axilari inferiori sau, tumorectomie cu radioterapie.
Stadiul I : Tumora primară < 2 cm, fără implicarea ganglionilor axilari şi fără metastase ; 85% supravieţuire la 5 ani.
"Tumorectomia" sau sectorectomia, mastectomia totală sau radicală modificată cu disecţia ganglionilor limfatici axilari.
Stadiul II A : Tumora primară < 2 cm cu implicarea ganglionilor axilari sau tumora cu diametrul între 2 şi 5 cm fără ganglioni ; 75% supravieţuire la 5 ani.
Stadiul II B : Tumora cu diametrul de 2-5 cm cu ganglioni afectaţi sau tumora > 5 cm fără ganglioni implicaţi ; 65% supravieţuire la 5 ani.
Mastectomia radicală modificată cu disecţia ganglionilor axilari, sau "tumorectomia" cu disecţia ganglionilor axilari şi radioterapie postoperatorie.
Stadiul III A: Tumora primară > 5 cm cu implicarea ganglionilor axilari ipsilaterali sau cu fixarea ganglionilor; 50% supravieţuire la 5 ani.
Intervenţie chirurgicală, radioterapie, chimioterapie şi tratament hormonal în diferite succesiuni.
Stadiul III B : Ganglionii mamari interni sunt afectaţi ; tumoarea se extinde la peretele toracic şi ulcerează la nivelul tegumentului; 41% supravieţuire la 5 ani.
Intervenţie chirurgicală, radioterapie, chimioterapie şi tratament hormonal în diferite succesiuni.
Stadiul IV Metastaze la distanţă; 10% supravieţuire la 5 ani.
Intervenţie chirurgicală, radioterapie, chimioterapie şi tratament hormonal în diferite succesiuni.

Terapia este bazată pe tipul histologic, mărimea şi localizarea tumorii, vârsta femeii, status-ul gonadic (menopază sau nu), prezenţa sau absenţa receptorilor hormonali în celulele tumorale, preferinţele pacientei şi experienţa medicului. (Tabelul 69-3). Combinaţiile de chimioterapice şi / sau terapie hormonală sunt recomandate de obicei femeilor cu diseminare în ganglionii axilari. Femeile în postmenopază care prezintă metastaze şi au receptori hormonali prezenţi, sunt tratate cu diverse combinaţii sau succesiuni de tamoxifen, progestative şi uneori ooforectomie, suprarenalectomie şi androgeni. În cazul femeilor cu receptori estrogeni negativi la nivelul tumorii sau care nu mai răspund la terapia hormonală, se folosesc combinaţii chimioterapice. Femeile în premenopauză cu interesarea ganglionilor axilari, sunt tratate de asemenea cu combinaţii de terapie adjuvantă. Agenţii chimioterapici folosiţi în diverse doze şi combinaţii sunt: ciclofosfamida, doxorubicina, methrotexatul şi 5- fluorouracil. S-a dovedit recent că taxolul folosit ca terapie iniţială are o rată crescută de răspuns ca în cancerul mamar cu metastaze. În prezent este în studiu experimental tratamentul cu chimioterapice în doze mari la care se asociază administrarea de factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), factor de stimulare a coloniilor granulocit-macrofag (GM-CSF) sau transplantul autolog de măduvă osoasă.

Tabel 69-4 Factori de risc pentru carcinomul de col

Imunosupresia
Polipi genitali în antecedente
Herpes genital în antecedente
Parteneri sexuali multipli
Partener cu polipi la nivelul penisului, displazie sau cancer
Condiţie socială precară
Viaţă sexuală înainte de 17 ani
Sarcină la vârstă mică.
Fumatul
Sarcini multiple
Expunere în uter la dietilstibestrol

CANCERUL DE COL UTERIN

Cancerul de col reprezintă 2,5 % dintre afecţiunile maligne ale femeilor din Statele Unite. În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 15800 cazuri, iar în 1995 în SUA, cancerul de col uterin a provocat decesul a 4800 de femei. Mai mult, din ce în ce mai multe femei prezintă carcinom cervical preinvaziv, cunoscut sub numele de neoplasm cervical intraepitelial. Odată cu introducerea citologiei vaginale şi cervicale la începutul anilor `40, incidenţa şi mortalitatea carcinomului invaziv de col uterin a scăzut semnificativ.

Etiologie şi factori de risc

Neoplasmul intraepitelial şi carcinomul invaziv al colului uterin sunt venerice la origine. Virusul papilomatos genital uman (HPV) este cauza sau un important cofactor în dezvoltarea polipilor, neoplaziei intraepiteliale sau acarcinomului invaziv. Aproximativ 90-95% dintre carcinoamele cu celule scuamoase ale colului conţin ADN de HPV. Cu toate că mai mult de 60 de tipuri de HPV infectează oamenii, unele dintre acestea sunt asociate în mod frecvent cu neoplasmele de tract genital inferior. Tipurile 6 şi 11 asociază mai degrabă modificări benigne, în timp ce tipurile 16,18,31,33,şi 35 duc mult mai frecvent asociază la carcinom sau neoplasm intraepiteliál cu grad crescut de malignitate. HPV este probabil implicat şi în etiologia adenocarcinoamelor de col şi a carcinoamelor cu celule scuamoase (invaziv sau intraepitelial) de la nivelul vaginului sau vulvei. Alţi factori de risc sunt enumeraţi în tabelul 69-4.

Clasificare

90% dintre carcinoamele de col uterin sunt cu celule scuamoase. Aproximativ 5-9 % sunt adenocarcinoame, dintre care majoritatea sunt cu celule de tip endocervical. Mai rar apar şi carcinoame cu celule mici şi sarcoame.

Tablou clinic

Marea majoritate a cazurilor de neoplazie intraepitelială şi multe dintre cazurile de cancer cervical invaziv sunt asimptomatice şi sunt depistate cu ajutorul testului Papanicolau (Pap) .Simptomatologia unui proces malign constă în sângerări vaginale, sângerare după actul sexual şi durere pelvină. În stadiu avansat, cu extensie locală sau metastaze, boala poate asocia durere pelvină cronică, durere de spate sau de picioare, edem la nivelul membrelor inferioare, tuse cronică sau scădere ponderală.

Diagnosticul

În cazul tuturor femeilor cu test Papanicolau anormal sau cu leziuni cervicale suspecte trebuie efectuată o biopsie cervicală ghidată prin colposcopie. Când colposcopia nu poate preciza localizarea intraepitelială a leziunii, se practică conizaţia cervicală. Delimitarea extinderii locale şi stadializarea clinică sunt evaluate printr-o examinare pelvină şi rectală atentă. De asemenea, sunt utile testele funcţionale hepatice, nivelul seric al creatininei, nivelul seric al antigenului carcinomului cu celule scuamoase şi al CEA. Antigenul carcinomului cu celule scuamoase este crescut la 50 % dintre femeile cu carcinom cu celule scuamoase al colului uterin , în timp ce CEA este crescut la aproximativ 10-20%. În evaluarea cancerului de col uterin sunt incluse de obicei radiografia toracică şi examenul RMN al pelvisului şi abdomenului. Cistoscopia şi sigmoidoscopia sunt importante la femeile cu boala în stadiu avansat.

Stadializare, tratament şi prognostic

Aceste date sunt prezentate în tabelul 69-5.

Monitorizare

În primii 2 ani de la diagnostic se va face un test Papanicolau şi o examinare fizică minuţioasă la fiecare 3 luni, apoi intervalul creşte la 6 luni timp de 5 ani de la diagnostic. În absenţa simptomelor, radiografiile efectuate de rutină nu sunt justificate. La femeile cu CEA sau antigenul carcinomului cu celule scuamoase crescute, aceşti indicatori vor fi urmăriţi periodic.

Simptomatologia recidivelor de cancer de col constă în: sângerări sau secreţii vaginale, dureri de spate, pelvine sau de picioare, edeme la nivelul membrelor inferioare, tuse cronică şi scădere ponderală. Recidivele pelvine pot fi tratate cu radioterapie dacă nu a fost folosită în schemele anterioare, sau când este indicată cu extirparea conţinutului pelvic. Metastazele la distanţă se tratează cu combinaţii chimioterapice.

CANCERUL UTERIN

Cancerul uterin este al patrulea ca frecvenţă dintre cancerele feminine şi reprezintă 13 % dintre toate cazurile de cancer . În Statele Unite sunt diagnosticate în fiecare an aproximativ 34000 de cazuri de cancer endometrial. Oricum, incidenţa

Tabel 69-5 Stadializare, tratament şi prognostic în cancerul de col uterin

Stadiul O Neoplazie cervicală intraepitelială III
a. Carcinom cu celule scuamoase în situ :100% supraviețuire la 5 ani.
Crioterapie, vaporizatie cu laser, electrocauterizare cu ansă, biopsie cervicală sau histerectomie.
b. Adenocarcinom în situ: 100% supraviețuire la 5 ani
Excizie locală pentru diagnostic (poate fi şi curativă); histeretocmie.

Stadiul I A 1: Carcinomul afectează colul cu invazie minimă microscopică; 100% supraviețuire la 5 ani .
Biopsie locală, histerectomie.

Stadiul I A2: Invazia stromei cervicale < 5 mm în profunzime şi < 7 mm în diametru ; 100% supraviețuire la 5 ani;
Profunzimea invaziei < 3mm fără implicarea spațiului vascular - biopsie locală, histeretocmie transabdominală; invazie >3mm sau invadarea spațiului vascular; este tratat ca stadiul I B.

Stadiul I B Leziune mai mare ca în stadiul I A2 localizat la col; 80-90% supraviețuire la 5 ani.
Histerectomie abdominală radicală cu limfadenectomie pelvică bilaterală, sau tratament la nivelul întregului pelvis cu surse externe de radiație şi cesiu intracavitar.

Stadiul II A: Carcinomul se extinde în vagin dar nu în 1/3 inferioară; 75-80% supraviețuire la 5 ani.
Histerectomia abdominală radicală sau limfadenectomie pelvină bilaterală , sau terapie cu surse externe de radiație pe întregul pelvis şi cesiu intracavitar.

Stadiul II B : Afectarea parametrelor dar nu şi a peretelui pelvin bilateral; 66-80% supraviețuire la 5 ani.
Radioterapie pelvină cu surse externe urmată de două inserții intracavitare de cesiu.

Stadiul III A : Boala afectează 1/3 inferioară a vaginului ; 50-60% supraviețuire la 5 ani. Radioterapie pelvină cu surse externe urmată de două inserții intracavitare de cesiu.

Stadiul III B : Extensia la peretele pelvin lateral sau obstrucția unuia sau ambelor uretere sau un rinichi nefuncțional; 30-40% supraviețuire la 5 ani. Radioterapie pelvină cu surse externe urmată de două inserții intracavitare de cesiu sau iradiere cu iridiu interstițial.

Stadiul IV A : Cancerul invadează vezica urinară sau mucoasa rectală ; < 20% supraviețuire la 5 ani.
Radioterapie pelvină cu surse externe urmată de două inserții intracavitare de cesiu sau excizie pelvină.

Stadiul IV B: Metastaze la distanță.
Intervenții paliative cu radioterapie şi /sau diverse combinații chimioterapice cu cisplatină, etopozidă, bleomicină, mitomicină C, 5 - fluorouracil, carboplatină şi fosfamidă.

acestuia a scăzut în fiecare an din 1975, iar mortalitatea cauzată de cancerul uterin este în scădere din 1950. Deoarece este diagnosticat de obicei într-un stadiu precoce, frecvența vindecărilor este mare, cu supraviețuire peste 83% la 5 ani.

Factori de risc

Cancerul uterin şi "precursorul" său, hiperplazia endometrială, apar de obicei la femeile în postmenopază. Femeile care intră în menopauză după 52 de ani, sunt de 2,5 ori mai expuse la riscul de a dezvolta cancer uterin. Obezitatea definită printr-un surplus de cel puțin 20 kg față de greutatea ideală, creşte riscul de cancer uterin de aproximativ 10 ori, în timp ce iradierea pelvină anterioară (de obicei ca tratament al carcinomului de col) creşte riscul de 8 ori. Femeile care primesc terapie de substituție estrogenică fără asociere de progesteron au un risc de 3 - 7 ori mai mare. Pe de altă parte, contraceptivele orale care conțin progestative, scad riscul de cancer uterin.

Femeile care nu au ovulație, (cum este cazul sindromului ovarelor polichistice), sau care nu au avut copii prezintă o uşoară creştere a riscului de cancer uterin, similar femeilor hipertensive sau cu diabet zaharat.

Clasificare

60 % dintre carcinoamele endometriale sunt adenocarcinoame. 20% dintre cazuri sunt adenoacantoame (ademocarcinoame asociate cu metaplazie scuamoasă benignă). De asemenea, mai apar carcinoame adenoscuamoase, adenocarcinoame papilare şi sarcoame uterine.

Manifestări clinice

Peste 90% dintre femeile cu cancer uterin au sângerări uterine anormale în antecedente.Prin urmare, orice sângerare în postmenopauză chiar dacă este extrem de redusă, trebuie prompt evaluată. În stadii avansate apardurerea pelvină,

Tabel 69-6 Stadializarea cancerului uterin

Stadiul	Descriere	Supraviețuire la 5 ani (%)
I A	Cancer limitat la endometru	95
I B	Tumora invadează miometrul, dar < 50% din grosimea acestuia	80
I C	Tumora invadează peretele uterin mai mult de 50% din grosimea acestuia	70
II A	Afectarea glandelor endocervicale	65
II B	Cancerul afectează stroma cervicală	60
III A	Afectarea suprafeței uterine şi /sau trompelor uterine şi/sau citologie peritoneală pozitivă	Până la 30
III B	Metastaze vaginale	30
III C	Metastaze în ganglionii pelvini şi /sau periaortici	30
IV A	Tumora afectează vezica urinară sau mucoasa rectală	10
IV B	Metastaze la distanță, extindere intraabdominală sau metastaze în ganglionii inghinali	5

durerea de spate sau de picioare; micţiuni frecvente, scădere ponderală. Carcinomul endometrial avansat se poate manifesta în mod similar cu cancerul ovarian, deoarece se poate extinde în interiorul cavităţii abdominale. Aproximativ 5% dintre femeile cu cancer uterin sunt asimptomatice.

Diagnostic

Atât examinarea minuţioasă a abdomenului şi a pelvisului, cât şi examinarea ganglionilor inghinali şi supraclaviculari sunt extrem de utile în diagnosticul cancerului uterin. Biopsia endometrială în ambulator sau chiuretajul cu dilataţie sunt recomandate tuturor femeilor care prezintă sângerări uterine anormale. Testul Papanicolau este diagnostic doar ocazional. În cazul adenocarcinomului endometrial, creşterea nivelului seric al CA-125 este prezentă la un număr semnificativ de femei.

Stadializare şi prognostic

Cancerul uterin este stadializat chirurgical. 70 - 80% dintre toate cazurile de cancer endometrial sunt diagnosticate în stadiul I . Din criteriile de stadializare face parte şi gradul de malignitate (bine diferenţiat, moderat diferenţiat, slab diferenţiat) - (vezi Tabelul 69 - 6).

Tratament

Tratamentul standard pentru cancerul uterin este histerectomia şi salpingo-ooforectomia bilaterală trans-abdominală cu examenul citologic al lichidului peritonal şi prelevări selective de probe histologice din ganglionii limfatici aortici şi pelvici. Mulţi dintre specialiştii onco- ginecologi măsoară concentraţia receptorilor estrogenici şi progesteronici de la nivelul tumorii, pentru orientarea terapiei hormonale în cazurile de recidivă. Iradierea pelvină postoperator este indicată de obicei în cazurile cu risc crescut de recidivă cum ar fi leziunile cu grad înalt de malignitate sau cancer profund invaziv. În cazul femeilor în stadii avansate de boală, este indicat tratamentul cu progestative sau combinaţii chimioterapice. Substanţele active în cancerul uterin sunt: cisplatina, carboplatina, doxorubicina, ciclofosfamida, mitoxantronul şi ifosfamida.

Monitorizare, recidivele

În primii doi ani după tratament, examinarea minuţioasă a pelvisului şi testul Papanicolau trebuie efectuate la fiecare trei luni.Alte teste diagnostice nu sunt justificate decât în prezenţa semnelor sau simptomelor specifice. Recidivele de la nivelul pelvisului central sunt tratate cu extirparea conţinutului pelvic, având o rată de supravieţuire de 40 - 50 % la 5 ani.Cancerul uterin recidivat în afara zonei pelvine este tratat de regulă cu terapie hormonală sau combinaţii chimioterapice.

CANCERUL OVARIAN

Cancerul ovarian ocupă locul 8 ca incidenţă între cancerele femeilor. Aproximativ una din 70 de femei dezvoltă cancer de ovar şi una din 100 moare din această cauză. În Statele Unite, în fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 24000 cazuri de cancer ovarian şi aproximativ 13600 de femei mor din această cauză.

Factori de risc

Incidenţa carcinomului epitelial ovarian este uşor crescută la nulipare, la femeile cu menopauză tardivă, cu iradiere la nivelul pelvisului în antecedente, sau cu o dietă bogată în grăsimi. Femeile originare din America de Nord sau zona nordică a Europei sau cele care au avut în antecedente cancer endometrial, de colon sau mamar au un risc mai mare de cancer ovarian. Folosirea contraceptivelor orale şi alăptarea, scad riscul de cancer ovarian mai mult chiar decât o sarcină dusă la termen. Există în unele familii predispoziţie ereditară.

Clasificare histologică

90% dintre tumorile ovariene maligne sunt de origine epitelială; în ordine descrescătoare a incidenţei, acestea sunt: carcinoame seroase, mucoase endometroide, cu celule clare şi carcinoame nediferenţiate.Cel mai prost prognostic dintre tumorile epiteliale îl au carcinomul cu celule clare şi carcinomul nediferenţiat. Cancerele epiteliale se mai clasifică şi în carcinoame bine diferenţiate, diferenţiate intermediar, sau slab diferenţiate. Aproximativ 40 % sunt tumori "de graniţă"; acestea cresc extrem de încet şi au un prognostic excelent. Aproximativ 5 % dintre cancerele ovariene sunt tumori cu celule germinale şi apar la femei în premenopauză. Aproximativ 5 % dintre cancere se dezvoltă din stroma gonadală (celule granuloase, tecale sau Sertoli - Leydig).

Manifestări clinice

Din nefericire, trei sferturi dintre femeile cu carcinom ovarian epitelial sunt diagnosticate în stadii avansate de boală. Diagnosticul este frecvent întârziat datorită lipsei de specificitate a simptomelor: durere pelvină difuză, senzaţie pelvină de plenitudine, indigestie, balonare, saţietate precoce sau peristaltism intestinal anormal. Carcinomul în stadiu avansat se manifestă frecvent prin ascită sau obstrucţie intestinală. Ocazional, diagnosticul este pus precoce la femeile asimptomatice care prezintă o masă pelvină sau perianexială la un examen fizic de rutină . Tumorile stromale gonadale pot produce sângerări anormale uterine, pubertate precoce sau virilizare. Carcinomul ovarian mai poate asocia o serie de manifestări paraneoplazice cum ar fi degenerescenţă cerebelară, hipercalcemie, keratoză seboreică sau coagulare intravasculară diseminată.

Tabel 69-7 Stadializare şi rată de supraviețuire la cancerul ovarian

Stadiul	Descriere
I A	Cancer limitat la ovar ; fără ascită sau tumoră pe suprafața ovariană, iar capsula nu este ruptă; 91-98% supraviețuire la 5 ani pentru tumori cu malignitate redusă; 80% pentru tumori cu malignitate crescută
I B	Cancer limitat la ambele ovare;fără ascită sau tumori pe suprafața ovarului, capsulă integră; 91-98% supraviețuire la 5 ani pentru tumori cu malignitate scăzută, 80% pentru malignitate crescută.
I C	Cancerul este în stadiul I A sau I B şi tumora este vizibilă la suprafața ovarului, capsula este ruptă, ascită prezentă sau citologie peritoneală pozitivă; 60-100% supraviețuire la 5 ani.
II A	Cancerul se extinde la uter şi / sau trompe.
II B	Cancerul se extinde la alte organe pelvine.
II C	Cancerul este în stadiul II A sau II B şi tumora este vizibilă pe suprafața unuia sau ambelor ovare, tumora a rupt capsula, ascita este prezentă sau citologia peritoneală este pozitivă; 40-60 % supraviețuire la 5 ani.
III A	Tumoarea este limitată în mare la regiunea pelvină cu leziuni microscopice la nivelul localizărilor abdominale ; ganglionii pelvini şi periaortici sunt negativi histologic.
III B	Tumoarea afectează unul sau ambele ovare, există leziuni tumorale pe suprafața peritoneului abdominal cu diametrul < 2 cm; ganglionii pelvini şi periaortici sunt negativi.
III C	Tumora afectează unul sau ambele ovare , există leziuni tumorale pe suprafața peritoneului abdominal cu diametrul > 2 cm sau există ganglioni limfatici pozitivi pelvini, periaortici sau inghinali ; 20-40% supraviețuire la 5 ani.
IV	Metastaze în ficat sau plămâni , sau există revărsat pleural cu citologie pozitivă a lichidului; 5% supraviețuire la 5 ani.

Screening, diagnostic şi stadializare

În prezent este studiată utilitatea examinării ultrasonografice abdominale sau transvaginale şi a determinării nivelului seric de CA-125, ca posibile investigații cu valoare de screening, în special la femeile cu risc crescut de cancer ovarian. Ovarul palpabil la o femeie în postmenopază poate sugera un proces malign deoarece ovarul normal nu se poate palpa. Echografia pelvină este utilă în cazul unor ovare mărite sau în prezența unei mase tumorale pelvine. Trebuie acordată o atenție deosebită examinării ganglionilor limfatici pelvini, abdominali, toracici şi periferici. Investigarea preoperatorie trebuie să includă determinarea nivelului seric al CA- 125, testele funcționale hepatice, o radiografie toracică, un examen CT abdominal şi, dacă simptomele justifică, investigarea tractului gastrointestinal superior, tranzit baritat sau colonoscopie. Cancerul ovarian este stadializat chirurgical. ((Tabelul 69 - 7).

Tratament

Tratamentul standard este rezecția chirurgicală care constă în: histerectomia totală, salpingo-ooforectomia bilaterală, omentectomia şi prelevarea de probe histologice selective din ganglionii pelvici şi periaortici. Salpingo- ooferectomia unilaterală poate fi suficientă în cazul femeilor în premenopauză cu tumori cu grad scăzut de malignitate sau cu celule germinale. În stadiile avansate, se face o exereză chirurgicală lărgită în ideea de a înlătura cât mai mult țesut malign posibil. Postoperator, se administrează combinații multiple de ageți chimioterapici. Substanțele folosite în cancerul ovarian sunt: cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, etoposid, ifosfamida, hexametilmelanina, melfalanul şi 5- fluorouracilul. Din ce în ce mai frecvent, în cazurile refractare, se foloseşte taxolul. În stadiile precoce de boală, sau la femeile cu resturi minime tumorale după intervenția chirurgicală, se poate folosi radioterapia intraabdominală cu câmp deschis sau fosforul radioactiv intraabdominal (^{32}P) În carcinomul ovarian este eficientă uneori chimioterapia intraperitonală. Factorii de prognostic bun sunt: vârsta tânără, stadiul precoce, gradul histologic de malignitate redus, volum rezidual redus al tumorii şi o rată crescută a răspusului tumoral.

BIBLIOGRAFIE

Cannistra SA: Cancer of the ovary. N Engl J Med 1993; 329:1550.

Cannistra SA, Niloff JM: Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med 1996; 334:1030.

Harris JR, Lippman ME Veronesi U, Willett W: Medical progress: Breast cancer. N Engl J Med 1992; 327:319, 390, 473.

Lewis BJ: Breast carcinoma. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Txtbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 1381-1386.

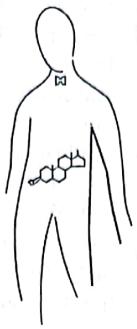
Lippman ME, Lichter AS, Danforth DN Jr (eds.): Diagnosis and management of Breast Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Merchant DJ (ed.): Contemporary management of breast disease II: Breast cancer. Obstet Gynecol Clin North Am 1994; 21:555.

NIH Consensus Conference: Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. JAMA 1995; 273:491.

Partridge EE: Endometrial cancer. Changing concepts in therapy. Surg Clin North Am 1991; 71:991

70



Endocrinologia aparatului de reproducere masculin

Testiculele sunt organe endocrine pereche, costituite din celule Leydig sau interstiţiale care produc testosteron şi estradiol, şi din tubii seminiferi care produc spermatozoizii şi reprezintă 80-90 % din volumul glandular. Activitatea testiculară este reglată de hormonii foliculostimulant şi luteinizant secretaţi de hipofiza anterioară sub influenţa decapeptidului hipotalamic GnRH (gonadoliberina vezi fig. 70 -1). LH-ul stimulează secreţia de testosteron de la nivelul celulelor Leydig, hormon care acţionează la rândul său prin feedback negativ la nivelul hipofizei şi hipotalamusului inhibând producţia de LH. FSH-ul stimulează spermatogeneza interacţionând cu celulele Sertoli din tubii seminiferi. Inhibiţia secreţiei de FSH are loc prin feedback negativ mediat atât de steroizii gonadali cât şi de inhibină, o glicoproteină secretată de celulele Sertoli.

Evaluarea biochimică a axei hipotalamus-hipofiză-celule Leydig constă în determinarea concentraţiilor serice de LH şi testosteron, în timp ce determinarea FSH-ului seric şi efectuarea unei spermograme standard furnizează informaţiile necesare evaluării axei hipotalamus-hipofiză- tubi seminiferi. Sperma normală trebuie să aibă un volum de 2 -5 ml. şi o concentraţie de min. 20 x 10^6 spermii /ml. Testarea dinamică a capacitaţii hipofizei de a elibera gonadotropi se face prin stimulare cu GnRH, iar capacitatea testiculelor de a secreta testosteron este evaluată administrând hormon coriogonadotropic uman (hCG), un hormon glicoproteic cu activitate biologică similară cu cea a LH-ului.

HIPOGONADISMUL

Hipogonadismul este caracterizat fie prin deficit de testosteron, fie prin spermatogeneză scăzută cu oligo sau azoospermie consecutivă . Adeseori ambele deficite coexistă . Manifestările clinice ale deficitului de androgeni depind de timpul scurs de la debut şi de gradul de deficit . În dezvoltarea intrauterină, testosteronul este necesar pentru transformarea structurilor Wolffiene în epididim, vase deferente, vezicule seminale şi ducte ejaculatorii şi de asemenea pentru virilizarea organelor genitale externe (prin intermediul principalului metabolit intracelular al testosteronului, dihidrotestosteronul). Prin urmare, deficienţa androgenică din prima parte a vieţii intrauterine produce organe genitale externe ambigue şi pseudohermafroditism masculin. Deficitul androgenic apărut în ultima parte a dezvoltării intrauterine produce micropenis sau criptorhidism - absenţa uni- sau bilaterală a testiculelor din scrot, consecutiv unui desant orhitic anormal. În timpul pubertăţii, secreţia de androgeni este răspunzătoare de diferenţierea sexuală masculină: creşterea scrotului, epididimului, vaselor deferente, veziculelor seminale, prostatei, penisului, muşchilor scheletici şi laringelui. În plus, androgenii stimulează creşterea părului la nivelul corpului, a părului axilar şi pubic, cresc activitatea glandelor sebacee şi sunt parţial responsabili de creşterea şi închiderea cartilajelor epifizare, fenomen denumit "salt de creştere pubertal". Astfel, deficitul androgenic prepubertal duce la dezvoltare musculară precară, forţă şi rezistenţă scăzută, voce piţigăiată, păr axilar şi pubic slab reprezentat şi absenţa părului de pe corp şi faţă. Oasele lungi ale membrelor inferioare şi mâinilor pot creşte în continuare sub influenţa hormonului de creştere, ceea ce duce la proporţii eunucoide: anvergura braţelor depăşeşte înalţimea totală cu 5 cm, sau chiar mai mult, iar membrele inferioare cresc mai mult comparativ cu înalţimea totală. Deficitul de androgeni instalat după pubertate produce scăderea libidoului, impotenţă, astenie, mici riduri tegumentare în colţul ochilor sau gurii şi căderea părului de pe corp şi de pe faţă. În funcţie de sediul leziunii, hipogonadismul masculin se poate clasifica în trei categorii (Tabelul 70-1).

Hipogonadismul consecutiv unei leziuni în hipotalamus sau hipofiză, în care nivelul redus al testosteronului sau spermatogeneza ineficientă sunt rezultatul stimulării inadecvate a testiculelor de către concentraţii scăzute sau inadecvate de gonadotropi este definit ca hipogonadism hipogonadotropic. Dimpotrivă, bolile care afectează testiculele în mod direct, produc hipogonadism primar sau hipergonadotropic, caracterizat de oligo sau azoospermie, nivele scăzute ale testosteronului cu creşterea LH şi FSH. În hipogona-dismul primar LH-ul şi FSH-ul cresc datorită scăderii efectului de inhibiţie exercitat prin feedback de androgeni şi inhibină la nivelul hipofizei şi hipotalamusului.

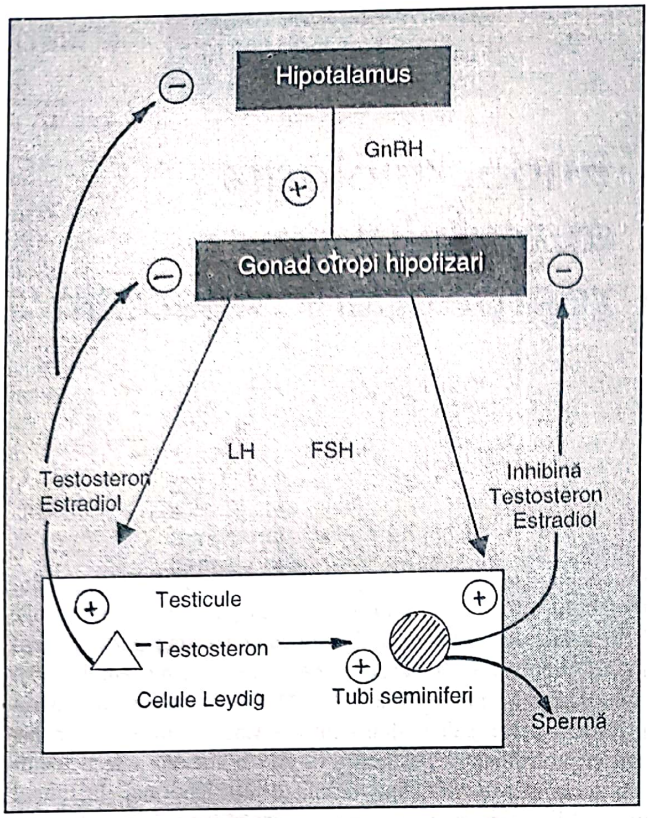


Figura 70-1

Reglarea hipotakamo-hipofizo-testiculare + = feedback pozitiv, - = feedback negativ, FSH = furmon folicular stimulant, GnRH = gonadoliberina, LH = hormon luteinizant.

Afecțiuni hipotalamo - hipofizare

Anomaliile structurale, producerea sau eliberarea inadecvată a factorilor hipotalamici de eliberare produc panhipopituitarism congenital.

TABELUL 70- 1 Clasifcarea hipogonadismului masculin

Afecțiuni hipotalmo-hipofizare (Hipogonadism secundar)
Panhipopituitarism
Deficit izolat de gonadotropi
Sindroame congenitale complexe
Afecțiuni gonodale (Hipogonadism primar)
Sindromul Klinefelter și defectele cromozomiale asociate
Distrofia moitonică
Criptorhidism
Anorhidia bilaterală
Insuficiența tuburilor seminiferi
Insuficiența celulară Leidig a adultului
Deficitul enzimatic al sintezei androgenilor
Ceficite de acțiune ale androgenilor
Testiculul feminizant (rezistență completă la androgeni)
Rezistență parțială la androgeni
Deficit de 5-α reductază

Panhipopituitarismul poate fi dobândit în următoarele situații: tumori înlocuitoare de spațiu, infarct prin insuficiență vasculară, boli infiltrative, boli autoimune, traume și infecții. Deficitul izolat de gonadotropi interesează cel mai frecvent ambii hormoni; uneori însă poate interesa numai FSH-ul sau numai LH-ul, în cadrul unor sindroame congenitale. Sindromul Kallman este o formă de hipogonadism hipogonadotropic care asociază deficit parțial sau complet al capacității de discriminare a mirosurilor (hipo sau anosmie) Acest sindrom este consecința unui defect în migrarea neuronilor secretanți de GnRH din placa olfac-tivă la nivelul hipotalamusului. Prin urmare, caracteristica sindromului este deficitul de GnRH. Pacienții rămân în stadiul de dezvoltare prepubertal cu testicule mici și ferme și prezintă proporții eunucoide. Alte sindroame congenitale care includ hipogonadismul printre manifestările lor clinice sunt: sindromul Prader-Willi și sindromul Laurence-Moon-Biedl.

Hiperprolactinemia, fie că este generată de un micro sau macroadenom hipofizar, fie că este indusă de medicamente, poate produce hipogonadism hipogonado-tropic deoarece prolactina în concentrații crescute inhibă eliberarea normală de GnRH, scade sensibilitatea celulelor Leydig la LH și inhibă de asemenea unele acțiuni ale testosteronului la nivelul organelor țintă. Această formă de hipogonadism este reversibilă în urma normalizării prolactinei prin eliminarea eventualelor medicamente, extirparea chirurgicală a adenomului sau tratamentul cu bromocriptină (agonist de dopamină).

Alte cauze de hipogonadism secundar la bărbați sunt scăderea în greutate sau bolile sistemice. Acestea scad eliberarea GnRH hipotalamic, cu reducerea consecutivă a nivelelor gonadotropinelor și testosteronului plasmatic. Această formă de hipogonadism apare frecvent la pacienții cu cancer, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și boli inflamatorii cronice.

Boli gonadale primare

Cea mai frecventă cauză de insuficiență testiculară primară este sindromul Klinefelter, care apare la aproximativ unul din 1000 de nou născuți de sex masculin. Este produs de obicei de lipsa de disjuncție meiotică a cromozomului matern și are genotip XXY. La pubertate manifestările clinice sunt: hipogonadism de diferite grade, ginecomastie, testicule mici și dure cu dimensiuni < 2 cm în axul lung (testiculele normale măsoară 3,5 cm), azoospermie, proporții scheletice eunucoidale și creșterea LH-ului și FSH-ului. Există o serie de variante cromozomice ale sindromului Klinefelter. În general, cu cât numărul cromozomilor X este mai mare, cu atât coeficientul de inteligență (QI) este mai scăzut. De asemenea, numărul crescut de cromozomi Y este asociat cu acnee macronodulară și comportament antisocial agresiv. Insuficiența primară gonadală mai apare de asemenea și în distrofia miotonică, o afecțiune congenitală caracterizată prin oboseală progresivă, atrofia musculaturii feței, gâtului, mâinii și a extremităților inferioare, alopecie frontală și miotonie. Aproximativ 3% dintre băieții nou născuți la termen prezintă criptorhidism care se corectează spontan pe parcursul primului an de viață in marea majoritate a cazurilor. Prin urmare, la vârsta de un an incidența criptorhidismului este de aproximativ 0,75 %. Menținerea testiculelor într-o poziție

intraabdominală duce la spermatogeneza deficitară şi oligospermie datorită expunerii la temperaturi ridicate. Funcţia celulelor Leydig rămâne în general normală, astfel încât adulţii au de obicei un nivel plasmatic normal de testosteron. Diferenţierea criptorhidismului trebuie făcută în primul rând cu testiculul retractil care este rezultatul unui reflex cremasterian exagerat ce împinge testiculul din scrot în canalul inghinal. În aceste situaţii, palparea testiculelor este posibilă numai printr-o examinare atentă într-o cameră încălzită, aplicând o uşoară presiune la nivelul abdomenului inferior. Diagnosticul diferenţiat al criptorchidismului se mai face cu anorhidia bilaterală, cunoscută şi sub denumirea de "sindromul testiculelor dispărute". În această afecţiune rară, organele genitale externe sunt dezvoltate normal, ceea ce indică secreţia normală de testosteron şi dihidrotestosteron din perioada embriogenezei. Oricum, ţesutul testicular dispare cu puţin timp înainte sau imediat după naştere, scrotul rămânând gol. Testul de stimulare la hCG face diferenţierea cu criptorhidismul. Pacienţii cu criptorhidism au secreţie de testosteron după injectarea de hCG, în timp ce pacienţii cu anorhidie bilaterală nu răspund la acest test. Există numeroase cauze de insuficienţă gonadală dobândită. Deoarece tubii seminiferi la adult sunt susceptibili la numeroase injurii, insuficienţa tubilor seminiferi apare în infecţii ca oreionul, orhita gonococică sau lepromatoasă, după iradiere, injurii vasculare, traume, alcool şi chimioterapice, în mod special agenţi alchilanţi. Concentraţia de FSH poate fi normală sau crescută, în funcţie de gradul de afectare al tubilor seminiferi. Celulele Leydig pot fi de asemenea afectate în aceste situaţii. În plus, unii bărbaţi prezintă un declin al funcţiei gonadice odată cu înaintarea în vârstă, probabil datorită insuficienţei microvasculare. Scăderea producţiei de testosteron poate fi manifestată clinic prin scăderea libidoului şi a potenţei, labilitate emoţională, oboseală şi simptome vasomotorii de genul "flush"-ului. Concentra-ţiile serice ale LH-ului sunt crescute de obicei în aceste situaţii.

Deficitul de acţiune al androgenilor

După ce pătrunde în celula ţintă, testosteronul este convertit în dihidrotestosteron (DHT), un puternic androgen. În momentul în care testosteronul sau dihidro-testosteronul se leagă de receptorul androgenic, receptorul este activat şi prin legarea de ADN, stimulează transcripţia, sinteza proteică şi creşterea celulară, ceea ce reprezintă practic acţiunile androgenilor. Absenţa receptorului androgenic produce sindromul testiculului feminizat, o formă de pseudohermafroditism masculin. Aceşti indivizi sunt bărbaţi din punct de vedere genetic, dar prezintă fenotip feminin. Deoarece androgenii sunt inactivi în timpul embriogenezei, pliurile labio-scrotale nu fuzionează, rezultatul fiind prezenţa unui vagin scurt. Trompele uterine, uterul şi porţiunea superioară a vaginului sunt absente deoarece testiculul secretă factor antimüllerian în timpul dezvoltării fetale. În momentul pubertăţii are loc o oarecare creştere a sânilor deoarece tescticulele secretă o mică cantitate de estradiol, iar ţesuturile periferice transformă testosteronul şi androgenii suprarenali în estrogeni. Părul axilar şi pubian nu creşte deoarece lipseşte acţiunea androgenilor. Nivelul seric al testosteronului este crescut datorită stimulării continue de către LH, iar concentraţia LH-ului este la rândul său crescută datorită imposibilităţii testosteronului de a acţiona prin feedback negativ la nivelul hipotalamusului.

Pacienţii pot avea forme incomplete de rezistenţă la androgeni datorită mutaţiilor punctiforme din gena receptorului androgenic, prezentând în consecinţă grade diferite de pseudohermafroditism. Pacienţii cu absenţa 5 α-reductasei, necesară pentru transformarea testostero-nului în DHT se vor naşte cu scrot bifid, consecutiv fuzionării incomplete a pliurilor labio scrotale şi hipospadias, cu deschiderea uretrei în zona perineală sau pe dorsul penisului. La pubertate, creşterea producţiei de androgeni este suficient de mare să recupereze parţial defectul: scrotul, penisul şi masa musculară cresc, iar pacienţii par să se transforme în bărbaţi adulţi normali.

Deficitul de acţiune al androgenilor, deşi rar, trebuie diferenţiat de deficitele şi mai rare, congenitale, ale enzimelor implicate în sinteza androgenilor testiculari. ambele situaţii având drept consecinţă organe genitale ambigue. Diferenţierea se face biochimic: pacienţii cu deficit enzimatic au valori scăzute ale testosteronului, în timp ce pacienţii cu deficit de acţiune al androgenilor prezintă concentraţii crescute ale androgenilor.

Diagnostic

Figura 70-2 prezintă un algoritm de evaluare paraclinică a hipogonadismului. Pentru diagnostic sunt necesare determinarea concentraţiilor LH-ului, FSH-ului şi a testosteronului şi efectuarea unei spermograme. Deoarece gonadotropii şi testosteronul sunt secretaţi pulsatil la 60-90 de minute, se recoltează trei probe succesive de sânge la interval de 20 minute, iar determinarea se face din amestecul acestora. Nivelul scăzut al testosteronului cu gonadotropi scăzuţi indică prezenţa unei leziuni hipotalamo-hipofizare care necesită evaluare ulterioară: dozarea prolactinei şi investigarea radiologică a zonei hipotalamo-hipofizare. Hormonii gonadotropi crescuţi cu testosteron scăzut indică o afectare testiculară primară. Dacă testiculele nu sunt palpabile la nivelul scrotului şi nici manevrele abdominale nu aduc testiculele retractile în scrot, atunci este necesar un test de stimulare cu hCG. Dacă testosteronul creşte după administrarea hCG atunci testiculul este funcţional, iar diagnosticul este criptorhidism. Absenţa secreţiei de testosteron după hCG sugerează anorhidia bilaterală. Testiculele mici şi ferme prezente în scrot sugerează sindromul Klinefelter, dar acest diagnostic trebuie confirmat de kariotip. Hipogonadismul primar instalat după pubertate este sugerat de testicule cu axul longitudinal > 3,5 cm şi consistenţă normală sau scăzută. Dacă anomalia principală este deficitul spermatogenezei cu sau fără creşterea FSH-ului, atunci diferenţierea se face între afecţiunile tubilor seminiferi şi hipogonadismul primar dobândit. Existenţa spermei în ejaculat indică faptul că cel puţin ductele dintr-un testicul sunt permeabile: acest fapt sugerează un deficit testicular dobândit. Dacă ejaculatul nu conţine spermă cauza poate fi o afecţiune testiculară primară sau afectarea căilor ductale.
Veziculele seminale secretă fructoză în fluidul seminal. Astfel, în prezenţa fructozei în ejaculat este necesară

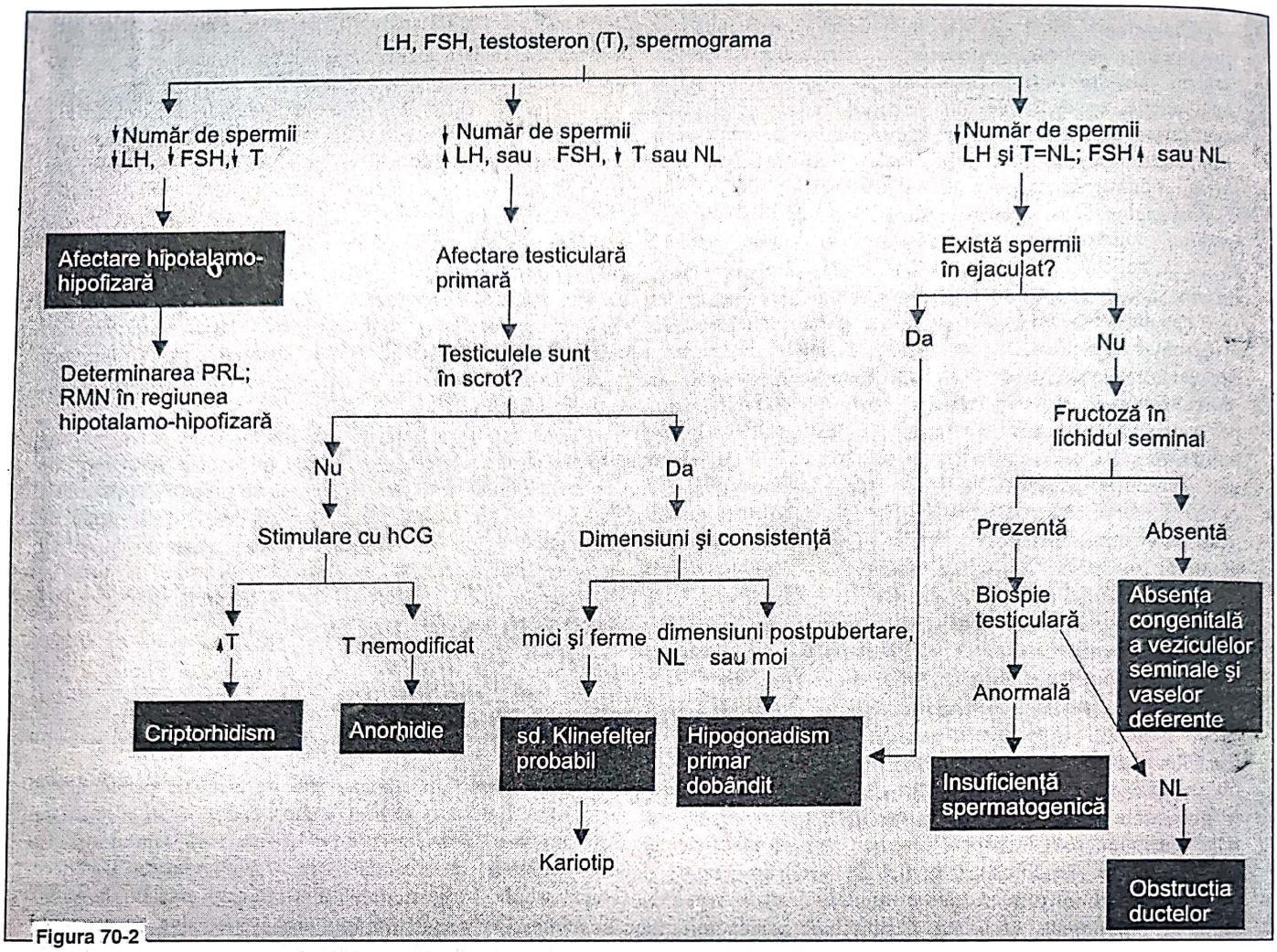


Figura 70-2

Evaluarea paraclinică a hipogonadismului. FSH = hormon foliculostimulant, hCG = hormon coriogonadotropic uman, LH = hormon luteinizant, RMN = rezonanţă magnetică nucleară, NL = normal, PRL = prolactină, ↑ = crescut, ↓ = scăzut.

efectuarea unei biopsii testiculare; se poate diferenţia astfel ineficienţa spermatogenezei de obstrucţia ductelor între testicule şi veziculele seminale. Absenţa fructozei din ejaculat indică absenţa congenitală a veziculelor seminale şi vaselor deferente.

Infertilitatea masculină

Aproximativ 15% dintre cupluri sunt infertile; în 40% dintre cazuri factorii masculini sunt responsabili de infertilitatea cuplului. Factorii feminini produc infertilitate de cuplu in alte 40% dintre cazuri, restul de 20% având drept cauze factori de cuplu. În afară de deficitul spermatogenezei din afecţiunile hipotalamice, hipofizare, testiculare, sau ale receptorilor androgenici, alte boli ca hipertiroidismul, hipotiroidismul, afecţiunile suprarenale şi bolile sistemice pot produce de asemenea anomalii ale spermatogenezei. Alte cauze de infertilitate masculină sunt afecţiunile ductelor deferente, veziculelor seminale şi prostatei sau boli ce afectează sfincterul vezical determinând ejaculare retrogradă, sperma ajungând astfel mai mult în vezica urinară decât în penis.Defectele anatomice ale penisului, cum este cazul hipospadiasului, activitatea sexuală deficitară şi prezenţa anticorpilor antispermatici în tractul genital masculin sau feminin, pot fi de asemenea cauze de infertilitate.

Tratamentul hipogonadismului şi infertilităţii

Cel mai bun tratament, atât din punctul de vedere al confortului pacienţilor cât şi sub aspectul raportului cost/eficienţă pentru deficitul androgenic consecutiv leziunilor hipotalamo - hipofizare sau testiculare primare, este reprezentat de administrarea exogenă de testosteron. Sunt disponibile preparate cu administrare orală şi chiar sublinguală; potenţialul lor hepatotoxic este însă destul de mare, iar virilizarea pacienţilor este incompletă de obicei. Din aceste motive, terapia de substituţie cu preparate administrate

intramuscular sau transdermal reprezintă tratamentul de electie.

Tratamentul cu testosteron măreşte libidoul, potenţa, forţa şi masa musculară, rezistenţa şi viteza de creştere a părului de pe faţă şi corp. Efectele secundare sunt: acneea, retenţia de fluide, eritrocitoza şi foarte rar apneea în timpul somnului. Terapia de substituţie androgenică este contraindicată în cancerul de prostată. Pentru infertilitate, pacienţii cu leziuni hipotalamice pot fi trataţi cu GnRH administrat subcutan pulsatil cu ajutorul unei pompe externe ; în acest fel se poate obţine atât virilizarea cât şi o spermatogeneză eficientă. Stimularea directă a testiculelor în cazul pacienţilor cu leziuni hipofizare sau hipotalamice poate fi obţinută prin administrarea de gonadotropi exogeni, care vor creşte producţia de testosteron şi spermatogeneza. Pacienţii cu insuficienţă testiculară primară şi oligospermie pot beneficia de concentrarea spermei cu inseminare intrauterină ulterioară, sau de fertilizare in vitro. Dacă azoospermia este datorată obstrucţiei ductelor spermatice, se poate încerca dezobstrucţia ductală sau aspiraţia spermiilor din epididim în vederea fertilizării in vitro. Oricum, fertilitatea nu este posibilă dacă spermatogeneza nu are loc şi pacientul nu are spermă în ejaculat.

IMPOTENŢA

Erecţiile normale presupun: integritatea sistemului nervos central care să permită integrarea stimulilor senzoriali şi psihogenici şi transmiterea lor la sistemul nervos simpatic care controlează aportul sanguin la nivelul penisului, vase sanguine arteriale permeabile care să se dilate şi să asigure transportul sângelui în penis, un sistem sinusal normal al corpilor cavernoşi care să devină duri după umplerea cu sânge, un penis normal anatomic şi un sistem venos competent care să nu permită evacuarea sângelui din penis în timpul erecţiei. Axa hipotalamo-hipofizo-testiculară trebuie să fie de asemenea intactă deoarece testosteronul este necesar pentru menţinerea unui libido normal şi are un efect permisiv asupra erecţiilor. Prin urmare, anomaliile endocrine, urogenitale, vasculare sau neurologice pot produce diverse disfuncţii erectile care formează un spectru larg pornind de la imposibilitatea totală de a obţine o erecţie, până la obţinerea erecţiei cu imposibilitatea menţinerii ei pe toată durata unui act sexual normal. Diabetul zaharat este una dintre cele mai frecvente boli endocrine care asociază impotenţă; la toate vârstele, prevalenţa impotenţei este mai mare la diabetici decât la restul populaţiei. Numeroase medicamente produc impotenţă: antihipertensivele, diureticele, tranchilizantele, antidepresivele triciclice, antagoniştii de receptori H2 şi antiandrogenii. Tutunul, alcoolul, opiaceele, anfetaminele şi cocaina sunt asociate de asemenea cu disfuncţii erectile.

Aproximativ 80% dintre cazurile de impotenţă sunt determinate de droguri sau boli organice, în timp ce 20% recunosc o etiologie primară psihogenă. Impotenţa de cauză organică duce de obicei la pierderea treptată dar totală a potenţei, cu menţinerea unui libido normal până la apariţia deficitului psihogenic secundar. În opoziţie, pacienţii care au impotenţă psihogenică au frecvent erecţii în unele situaţii dar nu au în altele, iar debutul disfuncţiei sexuale este de obicei acut, legat de momentul unui eveniment semnificativ din viaţa lui.

Bărbaţii normali prezintă trei până la cinci erecţii nocturne în timpul perioadelor de somn profund; în consecinţă, monitorizarea tumescenţei penisului în timpul nopţii permite evaluarea integrităţii căilor nervoase şi vasculare ale penisului. Ultrasonografia Doppler, efectuată după injecţia intracorporeală de prostaglandină E1 care produce erecţie, evaluează atât aportul de sânge arterial la nivelul penisului cât şi competenţa sistemului venos.

Impotenţa psihogenă poate fi tratată cu ajutorul terapiei comportamentale, metoda având o rată de succes de aproximativ 50%. Pacienţii care dezvoltă impotenţă în timpul folosirii unui medicament sau alte substanţe cunoscute ca fiind asociate cu disfuncţii erectile, trebuie sfătuiţi să întrerupă folosirea substanţei respective sau să schimbe tratamentul cu alte medicamente, mai puţin susceptibile să afecteze funcţia erectilă. Dacă impotenţa persistă, dacă este determinată de o boală organică sau este psihogenă şi nu poate fi corectată prin terapie comportamentală, poate fi folosită autoadministrarea de prostaglandină E1 intracavernos care produce erecţii eficiente în aproape 80% din cazuri. Acest tratament poate produce durere peniană, hematoame şi mai puţin frecvent fibroză peniană. Erecţia mai poate fi obţinută şi cu ajutorul unui sistem de aspiraţie care produce angorjarea penisului, menţinută apoi prin benzi constrictive plasate la baza acestuia. Prin această metodă aproape 90% dintre pacienţi obţin erecţie. În final există mai multe tipuri de proteze peniene care pot fi implantate permanent în corpii cavernoşi. 80-90 % dintre cupluri au avut rezultate satisfăcătoare cu această metodă.

GINECOMASTIA

Ginecomastia este definită prin dezvoltarea benignă a sânilor la bărbaţi, consecutiv proliferării ţesutului glandular. Reprezintă un aspect frecvent la 70% dintre băieţii aflaţi la pubertate şi aproximativ o treime dintre bărbaţii adulţi cu vârste între 50-80 de ani. Dezvoltarea glandelor mamare este stimulată de estrogeni şi inhibată de andogeni. Prin urmare, ginecomastia este consecinţa dezechilibrului între acţiunea estrogenilor şi cea a androgenilor la nivelul ţesutului glandular mamar. Acest dezechilibru poate fi determinat de: creşterea absolută a estrogenilor liberi, scăderea androgenilor liberi endogeni, rezistenţa tisulară la acţiunea androgenilor sau sensibilitatea crescută a ţesutului mamar la estrogeni.În tabelul 70 -2 sunt enumerate cele mai frecvente afecţiuni care produc ginecomastie.

Ginecomastia trebuie diferenţiata de creşterea sânilor prin ţesut adipos fără proliferare glandulară şi de alte afecţiuni ale sânilor, în mod special de carcinomul de sân. Carcinomul mamar la bărbaţi se prezinta de obicei ca o tumoare fermă, chiar dură, excentrică, unilaterală de obicei şi fixată de ţesuturile subiacente. Poate fi asociată cu modificarea sau retracţia tegumentului, cu secreţie sau cruste sanguine la nivelul mamelonului.

intramuscular sau transdermal reprezintă tratamentul de electie.

Tratamentul cu testosteron măreşte libidoul, potenţa, forţa şi masa musculară, rezistenţa şi viteza de creştere a părului de pe faţă şi corp. Efectele secundare sunt: acneea, retenţia de fluide, eritrocitoza şi foarte rar apneea în timpul somnului. Terapia de substituţie androgenică este contraindicată în cancerul de prostată. Pentru infertilitate, pacienţii cu leziuni hipotalamice pot fi trataţi cu GnRH administrat subcutan pulsatil cu ajutorul unei pompe externe ; în acest fel se poate obţine atât virilizarea cât şi o spermatogeneză eficientă. Stimularea directă a testiculelor în cazul pacienţilor cu leziuni hipofizare sau hipotalamice poate fi obţinută prin administrarea de gonadotropi exogeni, care vor creşte producţia de testosteron şi spermatogeneza. Pacienţii cu insuficienţă testiculară primară şi oligospermie pot beneficia de concentrarea spermei cu inseminare intrauterină ulterioară, sau de fertilizare in vitro. Dacă azoospermia este datorată obstrucţiei ductelor spermatice, se poate încerca dezobstrucţia ductală sau aspiraţia spermiilor din epididim în vederea fertilizării in vitro. Oricum, fertilitatea nu este posibilă dacă spermatogeneza nu are loc şi pacientul nu are spermă în ejaculat.

IMPOTENŢA

Erecţiile normale presupun: integritatea sistemului nervos central care să permită integrarea stimulilor senzoriali şi psihogenici şi transmiterea lor la sistemul nervos simpatic care controlează aportul sanguin la nivelul penisului, vase sanguine arteriale permeabile care să se dilate şi să asigure transportul sângelui în penis, un sistem sinusal normal al corpilor cavernoşi care să devină duri după umplerea cu sânge, un penis normal anatomic şi un sistem venos competent care să nu permită evacuarea sângelui din penis în timpul erecţiei. Axa hipotalamo-hipofizo-testiculară trebuie să fie de asemenea intactă deoarece testosteronul este necesar pentru menţinerea unui libido normal şi are un efect permisiv asupra erecţiilor. Prin urmare, anomaliile endocrine, urogenitale, vasculare sau neurologice pot produce diverse disfuncţii erectile care formează un spectru larg pornind de la imposibilitatea totală de a obţine o erecţie, până la obţinerea erecţiei cu imposibilitatea menţinerii ei pe toată durata unui act sexual normal. Diabetul zaharat este una dintre cele mai frecvente boli endocrine care asociază impotenţă; la toate vârstele, prevalenţa impotenţei este mai mare la diabetici decât la restul populaţiei. Numeroase medicamente produc impotenţă: antihipertensivele, diureticele, tranchilizantele, antidepresivele triciclice, antagoniştii de receptori H2 şi antiandrogenii. Tutunul, alcoolul, opiaceele, anfetaminele şi cocaina sunt asociate de asemenea cu disfuncţii erectile.

Aproximativ 80% dintre cazurile de impotenţă sunt determinate de droguri sau boli organice, în timp ce 20% recunosc o etiologie primară psihogenă. Impotenţa de cauză organică duce de obicei la pierderea treptată dar totală a potenţei, cu menţinerea unui libido normal până la apariţia deficitului psihogenic secundar. În opoziţie, pacienţii care au impotenţă psihogenică au frecvent erecţii în unele situaţii dar nu au în altele, iar debutul disfuncţiei sexuale este de obicei acut, legat de momentul unui eveniment semnificativ din viaţa lui.

Bărbaţii normali prezintă trei până la cinci erecţii nocturne în timpul perioadelor de somn profund; în consecinţă, monitorizarea tumescenţei penisului în timpul nopţii permite evaluarea integrităţii căilor nervoase şi vasculare ale penisului. Ultrasonografia Doppler, efectuată după injecţia intracorporeală de prostaglandină E1 care produce erecţie, evaluează atât aportul de sânge arterial la nivelul penisului cât şi competenţa sistemului venos.

Impotenţa psihogenă poate fi tratată cu ajutorul terapiei comportamentale, metoda având o rată de succes de aproximativ 50%. Pacienţii care dezvoltă impotenţă în timpul folosirii unui medicament sau alte substanţe cunoscute ca fiind asociate cu disfuncţii erectile, trebuie sfătuiţi să întrerupă folosirea substanţei respective sau să schimbe tratamentul cu alte medicamente, mai puţin susceptibile să afecteze funcţia erectilă. Dacă impotenţa persistă, dacă este determinată de o boală organică sau este psihogenă şi nu poate fi corectată prin terapie comportamentală, poate fi folosită autoadministrarea de prostaglandină E1 intracavernos care produce erecţii eficiente în aproape 80% din cazuri. Acest tratament poate produce durere peniană, hematoame şi mai puţin frecvent fibroză peniană. Erecţia mai poate fi obţinută şi cu ajutorul unui sistem de aspiraţie care produce angorjarea penisului, menţinută apoi prin benzi constrictive plasate la baza acestuia. Prin această metodă aproape 90% dintre pacienţi obţin erecţie. În final există mai multe tipuri de proteze peniene care pot fi implantate permanent în corpii cavernoşi. 80-90 % dintre cupluri au avut rezultate satisfăcătoare cu această metodă.

GINECOMASTIA

Ginecomastia este definită prin dezvoltarea benignă a sânilor la bărbaţi, consecutiv proliferării ţesutului glandular. Reprezintă un aspect frecvent la 70% dintre băieţii aflaţi la pubertate şi aproximativ o treime dintre bărbaţii adulţi cu vârste între 50-80 de ani. Dezvoltarea glandelor mamare este stimulată de estrogeni şi inhibată de andogeni. Prin urmare, ginecomastia este consecinţa dezechilibrului între acţiunea estrogenilor şi cea a androgenilor la nivelul ţesutului glandular mamar. Acest dezechilibru poate fi determinat de: creşterea absolută a estrogenilor liberi, scăderea androgenilor liberi endogeni, rezistenţa tisulară la acţiunea androgenilor sau sensibilitatea crescută a ţesutului mamar la estrogeni.În tabelul 70 -2 sunt enumerate cele mai frecvente afecţiuni care produc ginecomastie.

Ginecomastia trebuie diferenţiata de creşterea sânilor prin ţesut adipos fără proliferare glandulară şi de alte afecţiuni ale sânilor, în mod special de carcinomul de sân. Carcinomul mamar la bărbaţi se prezinta de obicei ca o tumoare fermă, chiar dură, excentrică, unilaterală de obicei şi fixată de ţesuturile subiacente. Poate fi asociată cu modificarea sau retracţia tegumentului, cu secreţie sau cruste sanguine la nivelul mamelonului.

TABELUL 70- 2 Cauze de ginicomastil

Fiziologice
Neonatal
Pubertal
Involuțional
Patologice
Neoplasme
Testicular
Adrenal
Producție ectopică de hCG
Insuficiență gonodală primară
Hipogonadism secundar
Deficit enzimatic în sinteza testosteronuli
Sindroame de rzistență la androgeni
Boli hepatice
Malnutiție în perioada de recuperare
Dializă
Hipertiroidism
Creşterea activității extraglandulare a aromatasei
Medicamente sau toxice
Agoniștii estrogenilor şi estrogenii
Gonodotropii
Androgenii sau inhibitoriisintezei de androgeni
Agenți citotoxici
Alcoolul
Idiopatică

Prin contrast, ginecomastia este concentrică în jurul mamelonului şi nu este fixată de structurile subiacente.

Ginecomastia dureroasă şi cu consistență crescută la un băiat în perioada pubertății trebuie examinată periodic deoarece, în marea majoritate a cazurilor ginecomastia pubertală dispare după aproximativ un an de zile. Ginecomastia asimptomatică la un adult, descoperită la un examen fizic de rutină, necesită o evaluare minuțioasă anamnestică şi fizică pentru identificarea etiologiei: folosirea medicamentelor sau drogurilor care produc ginecomastie, abuzul de alcool, prezența manifestărilor clinice de hipogonadism sau hipertiroidism.

Dacă nu este identificat nici un factor cauzal, pacientul rămâne în observație. Dimpotrivă, ginecomastia dureroasă apărută recent la un adult necesită evaluarea funcțiilor tiroidiană, hepatică şi renală. Dacă aceste determinări sunt normale, atunci se măsoară concentrațiile serice ale hCG-ului, LH-ului, testosteronului şi estradiolului. Evaluările ulterioare se pot face conform schemei din figura 70-3.

Eliminarea substanțelor sau medicamentelor care produc ginecomastie sau tratamentul bolii de bază poate duce la regresia țesutului glandular mamar. Dacă ginecomastia persistă, se poate face un tratament de probă de 3 luni cu

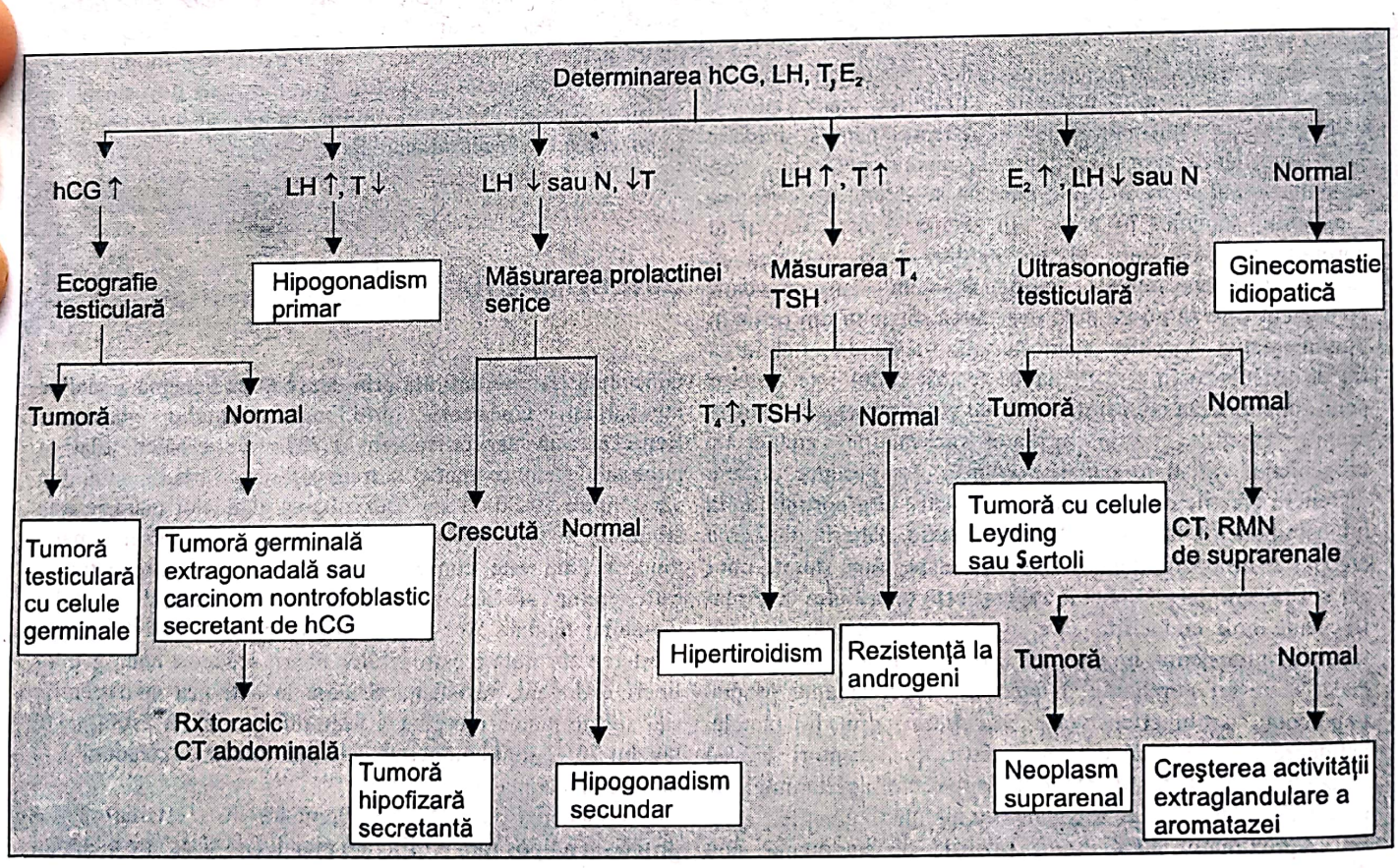


Figura 70-3

Algoritm diagnostic pentru evaluarea ginecomastiei pe baza determinărilor de hCG, LH, testosteron (T) şi estradiol (E_2), CT, RMN, TSH, ↑ =crescut, ↓ = scăzut (de Braustein GD; Gynecomastia, N Engl J Med 1993; 328:490-495. Retipărit cu permisiunea The New England of Medicine, Copyright 1993 Massachusetts Medical Society.)

antiestrogeni cum ar fi tamoxifenul pentru a obține regresia țesutului mamar. Ginecomastia mai veche de un an conține de obicei o componentă fibroasă care nu mai răspunde la tratament. În consecință corectarea poate necesita destul de des intervenții chirurgicale plastice.

TUMORILE TESTICULARE

Cancerul testicular reprezintă 1-2 % din totalul cancerelor la bărbați și este al doilea cancer ca frecvență la bărbații între 20 și 34 de ani. 95 % dintre tumori sunt cancere cu celule germinale, în timp ce restul de 5% sunt reprezentate de cancere stromale sau ale celulelor Leydig.

Dintre germinoane, 1/3 până la 1/2 sunt seminoane, restul fiind reprezentate de carcinoame cu celule embrionare secretante de alfa fetoproteină, teratoame sau foarte rar coriocarcinoame secretante de hCG. Aceste tumori se manifestă de obicei ca o mărire de volum a testiculelor, asociată frecvent cu durere și senzație de tensiune. În momentul diagnosticului un mic procent dintre pacienți prezintă ginecomastie și mai puțin de 10% au simptomatologie determinată de metastazele la distanță.

Stadializarea se face prin determinări de hCG, alfa-fetoproteină, studii imagistice și chirurgical.

Seminoamele sunt destul de radiosensibile și pot fi vindecate prin orhiectomie și radioterapie locală. Cancerele diseminate sunt tratate atât cu radio cât și cu chimioterapie. Diagnosticat în stadiu localizat, are o supraviețuire de aproape 100 % la 5 ani, procent care scade la 20 % în cazul diagnosticării în fază diseminată. În afară de seminoane, celelalte tumori cu celule germinale sunt tratate chirurgical, cu iradiere și chimioterapie combinată. Un tratament agresiv duce la o supraviețuire la 5 ani de 60-90%.

Tumorile celulelor Leydig se manifestă de asemenea ca o masă testiculară și la unii pacienți ginecomastie. La copii, aceste tumori asociază frecvent dezvoltare sexuală precoce. Majoritatea sunt benigne și sunt vindecate prin orhiectomie.Diagnosticul diferențial al tumorilor testiculare se face cu hernia inghinală, epididimită orhită, hematoamele, hidrocelul și bolile infiltrative. Echografia poate face această diferențiere în majoritatea cazurilor.

HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ

Creșterea volumului prostatei (adenomul de prostată) apare la majoritatea bărbaților peste vârsta de 55 de ani, iar două treimi din aceștia prezintă simptome de prostatism.Aceste simptome pot fi împărțite în două categorii: simptome obstructive cum ar fi forța scăzută a jetului urinar, retenția urinară și insuficiența renală, și simptome iritative determinate de funcționarea anormală a vezicii urinare. Acestea din urmă sunt reprezentate de nicturie, polakiurie, senzația de micțiune incompletă, micțiune imperioasă și incontinență urinară. În general, examenul fizic decelează o prostată mărită, deși simptomatologia obstructivă poate fi determinată și de hipertrofia periuretrală care nu poate fi apreciată prin palparea prostatei.

Principala modalitate de tratament a hiperplaziei benigne de prostată a fost extirparea chirurgicală a prostatei, fie transuretral, fie prin abord deschis. Complicațiile prostatectomiei sunt reprezentate de incontinență, impotență, ejaculare retrogradă și contractura colului vezical. Dintre tratamentele farmacologice cele mai folosite sunt inhibiția producerii de dihidrotestosteron în prostată cu ajutorul unui inhibitor de 5 -alfa - reductază, finasterida, care scade volumul prostatei cu aproximativ 20% în 3-6 luni, și blocarea α_1-adrenergică cu ajutorul terazosinului, care relaxează musculatura netedă din componența prostatei și scade astfel obstrucția la nivelul orificiului vezical.

CARCINOMUL DE PROSTATĂ

Carcinomul de prostată este a doua neoplazie ca frecvență la bărbați, după cancerul de piele. 200000 de noi cazuri sunt diagnosticate în fiecare an, frecvența fiind mai mare în rândul populației de culoare și al bărbaților cu istoric familial de cancer de prostată.

Cancerul de prostată în stadiu precoce este asimptomatic fiind detectat prin examinarea digitală de rutină a prostatei, creșterea antigenului prostatic specific (PSA) sau histologic, în țesuturile prelevate cu ocazia intervenției pentru adenomectomie. Carcinomul invaziv local poate produce obstrucție urinară cu simptomatologie asemănătoare celei din adenomul de prostată sau poate obstrua ureterele producând hidronefroză și uremie. Din nefericire, majoritatea pacienților prezintă în momentul diagnosticului simptome de metastaze, cum ar fi durerea osoasă sau fracturile patologice. Stadializarea cancerului de prostată se face cu ajutorul combinației dintre evaluarea radiografică locală cu ultrasonografia transrectală sau RMN, evaluarea markerilor tumorali cu ajutorul determinării PSA seric și fosfatazei acide și a scintigrafiei osoase. Dacă procesul malign pare să fie localizat în aria prostatei, atunci se poate face o limfadenectomie pelvină pentru evaluarea implicării ganglionilor limfatici regionali și stadializare.

Tratamentul este reprezentat de prostatectomia radicală, radiote-rapia, terapia hormonală și chimioterapia. În cazul tumorilor fără manifestări clinice, descoperite întâmplător la bărbații care au o speranță de viață mai mică de 10 ani datorită vârstei înaintate sau afecțiunilor asociate, atitudinea cea mai rezonabilă este ținerea sub observație. Când pacienții au o speranță de viață peste 10 ani, tratamentul constă în prostatectomie radicală, radioterapie și menținerea sub observație. Prostatectomia radicală, radioterapia sau tratamentul hormonal sunt indicate pacienților care au procesul malign localizat numai la nivelul prostatei, selecția fiind făcută pe baza gradului histologic de diferențiere al tumorii. Radioterapia este folosită de obicei pentru tumorile care s-au extins în afara prostatei dar au rămas totuși localizate. Formele diseminate sunt tratate de obicei cu tratament hormonal. Deoarece cancerul de prostată este sensibil la androgeni, terapia hormonală are drept obiectiv scăderea testosteronului seric. În acest scop se practică castrarea chirurgicală sau farmacologică. Castrarea farmacologică se face prin administrarea unor doze mari de estrogeni sub formă de dietilstilbestrol sau, mai frecvent, prin administrarea de analogi retard ai GnRH care produc efectul de "down regulation" la nivelul receptorilor hipofizari ai GnRH cu scăderea consecutivă a producției de testosteron.

Unii terapeuți preferă constituirea unei blocade androgenice totale prin combinarea unui agonist de GnRH cu un antagonist de receptor androgenic ca flutamida. Oricum, nu este clar dovedit că această combinație ar avea afecte superioare administrării de agoniști de GnRH ca monoterapie. Chimioterapia a avut succes limitat la pacienții cu metastaze refractare la terapia hormonală. Determinările seriate ale antigenului specific prostatic sunt utile pentru monitorizarea efectului terapiei. Creșterea sau menținerea unui nivel crescut al PSA indică carcinom rezidual.

BIBLIOGRAFIE

Bardin CW, Swerdloff RS, Santen RJ: Androgens: Risks and benefits. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:4.

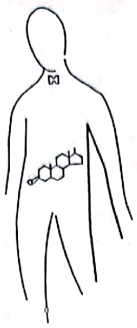
Braunstein GD: Gynecomastia. N Engl J Med 1993; 328:490.

Braunstein GD: Testes. In Greenspan FS, Baxter J (eds.): Basic and Clinical Endocrinology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, pp 391-418.

Roth BJ, Nochols CR (eds.): Testicular cancer. Semin Oncol 1992; 19:117.

Whitcomb RW, Crowley WF Jr: Male hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22:125

71



Diabetul zaharat

Diabetul zaharat afectează peste 14 milioane de oameni în Statele Unite. Dintre aceştia, aproximativ 90 % au diabet de tip II (diabet zaharat insulino independent- DZIN), iar restul de 20% au diabet de tip I (diabet zaharat insulino dependent- DZID). Dintre cei cu diabet de tip II, aproximativ 50% sunt nediagnosticaţi şi prin urmare netrataţi. Diabetul este o boală costisitoare: în 1994, pacienţii cu diabet au reprezentat 4,6% din populaţia Statelor Unite şi au fost răspunzători de 14,6% din cheltuielile legate direct de acordarea asistetei medicale. Diabetul este principala cauză de pierdere a vederii la adulţii cu vârste între 20 şi 74 de ani şi este de asemenea principala cauză de amputare nontraumatică a membrelor inferioare şi de insuficienţă renală cronică. Din fericire, rezultatele studiului pentru complicaţiile şi controlul diabetului (Diabetes Control and Complications Trial - DCCT) au dovedit că menţinerea pe toată durata vieţii a unei glicemii foarte apropiate de normal poate încetini progresia şi chiar întârzia apariţia complicaţiilor microvasculare şi neurologice ale diabetului. În consecinţă, în prezent se pune accentul pe asigurarea accesului tuturor pacienţilor la condiţiile şi tratamentul necesar menţinerii unei glicemii cât mai apropiată de normal. Astfel, la fiecare consultaţie medicală, pacientul diabetic trebuie examinat minuţios şi eventual tratat pentru toate afecţiunile legate de diabetul zaharat. În Tabelul 71-1 sunt enumerate principalele informaţii care trebuie obţinute de la fiecare pacient diabetic consultat.

CLASIFICAREA DE BAZĂ

Diferenţele dintre tipul I şi tipul II de diabet sunt enumerate în tabelul 71-2. Diabetul de tip I apare de obicei la pacienţi tineri, normo sau subponderali şi este caracterizat prin incapacitatea pancreasului de a secreta insulină. Caracteristica distinctivă a pacientului cu diabet zaharat de tip I este faptul că întreruperea tratamentului cu insulină duce la producerea de corpi cetonici şi eventual cetoacidoză. Deoarece aceşti pacienţi nu produc insulină, sunt dependenţi de tratamentul cu insulină (insulina înseamnă menţinerea vieţii). Identificarea pacienţilor cu tip I de diabet este importantă pentru a le putea acorda o asistenţă medicală adecvată în perioadele de boală sau cu ocazia intervenţiilor chirurgicale. De exemplu, pacienţii cu diabet zaharat de tip I trebuie să aibă permanent un aport de glucide şi de insulină în situaţiile de boală sau când nu le este permis aportul pe cale orală, ca în perioada postoperatorie. Corpii cetonici urinari trebuie monitorizaţi când pacienţii cu diabet zaharat de tip I dezvoltă hiperglicemie cu valori foarte mari, mai ales când aceasta este asociată cu boli severe.

Pacienţii cu diabet de tip II, sunt de obicei mai vârstnici (peste 40 de ani), au un istoric familial de diabet şi sunt obezi; cu toate acestea 10-20% dintre pacienţi sunt normoponderali. Tipul II de diabet zaharat este caracterizat prin rezistenţă periferică la acţiunile insulinei în ciuda unui nivel crescut al glicemiei. Aceste defecte duc la scăderea utilizării periferice a glucozei, şi la creşterea eliberării hepatice de glucoză cu producerea consecutivă a hiperglicemiei, atât postprandial, cât şi ŕ jeun. Deoarece pacienţii cu diabet de tip II îşi menţin capacitatea de a secreta o oarecare cantitate de insulină endogenă, chiar care au nevoie de tratament cu insulină, nu fac cetoacidoză diabetică la întreruperea accidentală a tratamentului. Oricum ei sunt clasificaţi cu diabet zaharat tip II insulinonecesitant şi nu insulinodependent. Mai mult, pacienţii cu diabet de tip II nu au nevoie în general de tratament cu antidiabetice orale sau insulină dacă slăbesc sau sunt spitalizaţi şi au o dietă riguroasă.

Iniţial, diferenţierea între cele două tipuri de diabet era foarte strictă; dacă debutul bolii era în copilărie, mai ales dacă se prezenta cu cetoacidoză diabetică, pacientul sau pacienta erau diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip I. În prezent, diabetul de tip II este diagnosticat şi la vârste tinere (uneori chiar 6-7 ani) şi, pentru a complica şi mai mult diferenţierea, unii pacienţi deşi prezintă cetoacidoză diabetică la debut, ajung să controleze nivelul glicemiei cu antidiabetice orale sau numai cu dietă. În opoziţie, unii pacienţi vârstnici cu diabet de tip I recent instalat fac şi cetoacidoză diabetică, fiind consideraţi prin urmare insulinodependenţi. Diferenţierea între tipul I şi tipul II de diabet zaharat poate fi uneori destul de greu de făcut, dar o anamneză minuţioasă rezolvă de obicei problema .Istoricul familial de diabet de tip II, obezitatea şi ascendenţa nord americană, hispanică sau de culoare sugerează puternic diabetul de tip II, indiferent de vârstă. Pacienţii albi, slabi, fără istoric familial de diabet care dezvoltă diabet zaharat în copilărie au mult mai probabil diabet de tip I.

Nu există teste definitive pentru diferenţierea între cele două tipuri: la debutul afecţiunii, peptidul C (peptidul de legare) este adeseori dozabil în ambele tipuri de boală. Dacă

Tabel 71-1 Anamneza pacientului cu diabet

- Tipul diabetului: I sau II (determinat de istoric, în funcție de tratamentul actual sau evaluare clinică)
- Durata diabetului.
- Tratamentul diabetului: Dietă , antidiabetice orale şi/sau insulină. Trebuie menționată doza şi frecvența administrării tratamentului.
- Autoevaluarea glicemiei: Pacientul îşi testează glicemia? Dacă da, se notează valorile medii ale glicemiei în fiecare moment al zilei.
- Ultima determinare a HbA1C: data şi valoarea (şi limitele normale).
- Hipoglicemia: Pacientul are episoade de hipoglicemie neexplicate ? Dacă da, se menționează momentul, frecvența şi tratamentul acestor episoade de hipoglicemie. Se menționează dacă pacientul prezintă insensibilitate la hipoglicemie.
- Microangiopatia diabetică:
  Retinopatia: când a făcut ultimul examen al fundului de ochi cu dilatare ? Care a fost rezultatul ?
  Nefropatia: Are afectare diabetică renală cunoscută ? Când au fost ultimele determinări ale proteinuriei şi creatininei serice ? Care au fost rezultatele? Face tratament cu vreun inhibitor de enzimă de conversie?
- Neuropatia: Pacientul are manifestări de neuropatie în istoric? Prezintă simptome de neuropatie periferică ? Neuropatie vegetativă ? (Bărbații trebuie chestionați în legătură cu eventuala impotență).
- Piciorul diabetic: Pacientul a avut (sau are în prezent) ulcerații la nivelul piciorului ?
- Macroangiopatia diabetică :
  Hipertensiune - Are HTA ? Dacă da, ce tratament face?
  Boli coronariene -Pacientul are boli coronariene cunoscute? Istoric familial de boli coronariene?
  Boli vasculare periferice-Prezintă simptome de claudicație, are by pass în istoric?
  Cerebrovascular-Are în antecedente accidente cerebrovasculare sau atacuri ischemice ? ?
  Lipide - Care sunt ultimele determinări ale lipidelor lipidice sanguine? Face tratament hipolipemiant ?
- Comportament /generalități: Pacientul fumează ? Este vaccinat antigripal anual ? Face exercițiu fizic ? Dacă da, ce tip de exercițiu face mai frecvent ? Pacientul ține o dietă anume ? Pentru paciente: intenționează să aibă copii ? Dacă nu, folosește o metodă contraceptivă adecvată ?

HbA1C = Hemoglobină glicozilată

se presupune că un pacient tratat cu insulină are tipul II de diabet, doza de insulină va fi scăzută treptat, pe măsură ce este adăugată medicația antidiabetică orală. Pacientul îşi va monitoriza cu atenție nivelul glicemiei prin autotestare şi nivelul corpilor cetonici în caz de hipoglicemie.

Alte tipuri de diabet

Diabetul de maturitate al tinerilor (MODY-maturity onset diabets of the young) este o formă de diabet de tip II care afectează mai multe generații în aceeaşi familie şi are debut precoce. Acest sindrom poate fi produs de o serie de defecte genetice, majoritatea afectând gena gluco-kinazei (o enzimă importantă pentru secreția insulinei indusă de glucoză şi preluarea glucozei de către ficat). Diabetul de sarcină este o formă de toleranță inadecvată la glucoză care apare în timpul sarcinii, când o rezervă scăzută ereditar de celule B duce la incapacitatea pancreasului de a secreta insulină în cantități suficiente pentru a depăşi rezistența la insulină indusă de hormonii placentari. Apare la 2 până la 5% dintre toate sarcinile (cu creşterea incidenței odată cu vârsta mamei), şi poate da macrosomie, hipoglicemie, hipocalcemie şi /sau hiperbilirubinemie fetală dacă nu este tratat. Dacă datele furnizate de istoric şi/sau tabloul clinic sugerează diabetul de sarcină, atunci, în săptămâna a 25-a de sarcină se va efectua un test screening de încărcare cu 50 mg de glucoză. Diagnosticul de diabet este sugerat de o valoare a glicemiei > 140 mg/dl la o oră după încărcarea la glucoză, iar confirmarea lui necesită testul integral de 3 ore. (OGTT) (Tabelul 71-3). Diabetul prin malnutriție este o afecțiune care apare la

Tabel 71-2 Principalele diferențe între diabetul de tip I şi diabetul de tip II

Caracteristici	Diabet de tip I	Diabet de tip II
Sinonime	Diabet zaharat insulino dependent (DZID)	Diabet zaharat insulino independent (DZIID)
Vârsta la debut	De obicei < 30 ani , dar apare şi la adulți mai vârstnici	De obicei > 40 ani; uneori apare la persoane tinere, chiar copii
Predispoziție genetică	Moderată (necesită factori de mediu pentru exprimare)-doar 50% dintre gemenii monozigoți dezvoltă diabet de tip I dacă unul dintre ei este afectat.	Puternică- 80-100% dintre gemenii monozigoți cu un frate bolnav de diabet, dezvoltă diabet zaharat de tip II.
Factori precipitanți	Agenți virali, toxici sau alți factori care precipită răspunsul autoimun.	Obezitatea, vârsta
Manifestări în momentul diagnosticului	80% prezintă anticorpi anticelule insulare în momentul diagnosticului .	Majoritatea pacienților au diabet "asimptomatic" cu 4-7 ani înaintea diagnosticului
Nivelul insulinei endogene	Foarte scăzut ,chiar absent	Prezent
Rezistența la insulină	Prezentă doar când glicemia este crescută.	Prezentă aproape întotdeauna
Răspunsul la post prelungit	Hiperglicemie,cetoacidoză	Glicemie normală
Răspuns la stress, la întreruperea insulinei	Cetoacidoză	Hiperglicemie fără cetoacidoză

Tabel 71-3 **Criteriile Organizației Mondiale a Sănătății pentru diagnosticul diabetului**

Zaharat gestațional *

	Concentrația glucozei în plasma venoasă mg % (mM)	Concentrații glucozei în sângele total venos mg % (mM)	Glicemia determinată în sângele capilar mg % (mM)
À jeun	105 (5,8)	90 (5,0)	90 (5,0)
1 oră	190 (10,6)	170 (9,5)	190 (10,6)
2 ore	165 (9,2)	145 (18,1)	165 (9,2)
3 ore	145 (8,1)	125 (7,0)	145 (8,1)

* - Diagnosticul pozitiv este pus de minimum două glicemii care depăşesc valorile din tabel , obținute în cadrul testului de toleranță la glucoză cu 100 mg glucoză orală.

pacienții malnutriți (de obicei în țările lumii a treia). Aceşti pacienți au vârste între 10 şi 40 de ani, au simptomatologie tipică de diabet şi sunt rezistenți la cetoză. Majoritatea necesită tratament cu insulină. Unele tipuri de diabet pot fi cauzate de alte boli sau medicații (numite formal "diabet secundar"). În funcție de natura procesului patologic (de ex. distrugerea celulelor B pancreatice sau dezvoltarea rezistenței periferice la insulină) pacienții cu aceste afecțiuni se comportă în mod similar cu cei cu diabet de tip I sau II. Diagnosticul diferențial se face cu :1) bolile pancreatice care distrug celulele de tip B (de ex. Hemocromatoza, pancreatita, fibroza chistică, cancerul pancreatic); 2)sindroamele hormonale care interferă cu secreția de insulină (de ex. feocromocitomul) şi /sau determină creşterea rezistenței periferice la insulină (de ex. Acromegalia, sindromul Cushing, feocromocitomul); 3) diabetul indus de medicamente (de ex. Fenitoina, glucocorticoizii, estrogenii); 4) anomalii rare ale receptorului insulinei; 5) diferite sindroame genetice rare care includ frecvent diabetul zaharat şi 6) pacienți care produc o moleculă anormală de insulină mult mai puțin eficientă decât cea normală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de diabet este uşor de pus în cazurile decompensate cu poliurie, polidipsie , nicturie şi scădere în greutate, la care glicemia este mai mare de 200 mg/dl. De asemenea diagnosticul nu pune probleme în cazul pacienților tineri cu diabet de tip I recent instalat care se manifestă cu cetoacidoză diabetică. Cu toate acestea, pacieții asimptomatici, cu diabet de tip II, rămân nediagnosticați mulți ani. Pacientul cu diabet de tip II "recent diagnosticat" are de obicei o perioadă de 4-7 ani de evoluție înaintea diagnosticului. Prin urmare pacienții cu diabet de tip II pot avea în momentul diagnosticului retinopatie diabetică, neuropatie şi /sau nefropatie.

În cazul pacienților asimptomatici, diagnosticul este pus de o valoare a glicemiei à jeun mai mare de 140mg/dl la două determinări diferite.

Dacă valoarea glicemiei *á* jeun nu este diagnostică, se face determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA1C) care este indicatorul nivelului glicemic din ultimele 2-3 luni. Valoarea HbA_{1C} peste 7% confirmă diagnosticul de diabet zaharat şi necesitatea tratamentului. Testul de toleranță la glucoza orală consumă mult timp şi are o reproductibilitate foarte slabă, fiind indicat doar pentru diagnosticul diabetului de sarcină. Rezistența periferică la insulină creşte cu vârsta; în consecință, pacienții cu factori de risc pentru diabet sunt mai susceptibili de a dezvolta diabet odată cu înaintarea în vârstă şi necesită screening periodic. Factorii de risc pentru diabetul de tip II sunt: obezitatea (> 120% din greutatea ideală),istoric familial de diabet tip II la rudele de gradul I, ascendență hispanică, de culoare sau nordamericană, vârsta peste 65 de ani asociată cu oricare dintre factorii de risc precedenți, toleranță inadecvată la glucoză în antecedente (IGT), hipertensiune sau hiperlipidemie cu valori crescute (colesterol total ≥240mg/dl sau trigliceride serice peste 250 mg/dl în antecedente) diabet gestațional sau naşterea unui copil macrosom în antecedente. (Copiii >4 kg greutate la naştere sunt sugestivi pentru diabetul de sarcină). Determinarea glicemiei á jeun se face ca test screening; o glicemie ≤ 115mg/dl la un pacient cu unul sau mai mulți factori de risc impune repetarea screeningului la fiecare 3 ani. Dacă glicemia á jeun are valori între 115 şi 140 mg/dl, se face determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA_{1C}). Pacienții cu glicemie á jeun între 115-140 mg/dl au probabil o anomalie a metabolismului glucidic şi trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea diabetului care necesită tratament. Atunci când este posibil, se vor înlătura factorii de risc cum ar fi obezitatea şi sedentarismul. Uneori, pacienții cu factori de risc pentru diabet dar cu valori normale ale glicemiei á jeun, asociază un fenotip care favorizează apariția complicațiilor macrovasculare aterosclerotice înainte ca diabetul să fie manifest. Prin urmare, în aceste cazuri se impun modificări ale stilului de viață în scopul scăderii în greutate şi intensificării efortului fizic, iar tratamentul dislipidemiilor şi al hipertensiunii este obligatoriu.

FIZIOPATOLOGIE

Diabetul de tip I

Pacienții cu diabet de tip I au probabil o susceptibilitate genetică crescută de a dezvolta diabet; ei au astfel o susceptibilitate mai mare la acțiunea unor factori (virali, de mediu sau toxici) care stimulează distrugerea mediată imunologic a celulelor de tip B. Diabetul este diagnosticat în momentul apariției hiperglicemiei provocată de distrugerea a 80-90% din celulele B pancreatice. Studiile efectuate pe perechi de gemeni monozigoți au arătat că din momentul apariției diabetului la unul dintre ei, pot trece cîțiva ani până când celălalt dezvoltă şi el diabet zaharat; în această perioadă prezintă însă titruri crescute de anticorpi, anticelule insulare

și antiinsulină, fără manifestări clinice de diabet. Pot fi detectați de asemenea și anticorpi anti glutamat decarboxilază (GAD65-AA) care pot fi considerați un bun marker pentru tipul I de diabet. Pe măsură ce celulele B sunt distruse, secreția de insulină scade treptat până în momentul în care devine insuficientă pentru menținerea unei glicemii normale. Cu toate că nu a fost identificată gena specifică legată de diabetul de tip I, acești pacienți par să aibă o expresia crescută a moleculelor din clasa HLA: DR3 și/sau DR4. (Aproximativ 90-95 % dintre pacienții cu diabet de tip I au aceste haplotipuri HLA, comparativ cu 50-60% din populația generală).

Pacienții cu diabet de tip I recent diagnosticat au fost tratați cu imunosupresie în încercarea de a opri procesul de distrugere al celulelor insulare. Deși s-a dovedit efectiv, manifestările clinice de diabet au reapărut la întreruperea imunosupresivelor iar efectele adverse ale terapiei imunosupresive de lungă durată sunt totuși mai importante decât riscurile diabetului zaharat. În consecință, acest tratament nu este indicat de rutină.

O atitudine terapeutică mai eficientă este introducerea terapiei cu doze mici de insulină la copiii considerați cu risc crescut de a dezvolta diabet (anticorpi pozitivi, haplotip specific, scăderea eliberării acute de insulină dar cu glicemii normale) înainte de apariția manifestărilor clinice. Această tehnică poate întârzia semnificativ momentul în care pancreasul devine complet incapabil de a secreta insulină și oferă pacientului o perioadă de câțiva ani de diabet zaharat bine controlat (prezența insulinei endogene face tratamentul diabetului mult mai ușor). Imediat după momentul diagnosticului, pacienții cu diabet de tip I prezintă o ameliorare temporară a secreției endogene de insulină, înainte ca aceasta să dispară definitiv; această perioadă e cunoscută sub numele de "luna de miere".

Deoarece în timpul "lunii de miere" dozele de insulină trebuie scăzute sau chiar întrerupte, pacienții trebuie monitorizați clinic foarte atent în acestă perioadă, iar dozele de insulină ajustate în funcție de rezultatele autoevaluării glicemiei. "Luna de miere" poate dura chiar și un an de zile, dar la sfârșitul ei, dozele de insulină trebuie crescute pentru a menține o glicemie cât mai aproape de normal.

Diabetul de tip II

Deși tipul II de diabet are o puternică predispoziție genetică (90-100% concordanță la gemenii monozigoți), baza genetică a bolii nu se cunoaște exact. Se pare că există mai multe mecanisme patogenice. Mulți pacienți cu diabet de tip II sunt asimptomatici, fiind diagnosticați cu ocazia unor teste screening pentru diabet sau al consultațiilor pentru alte probleme medicale. Pacienții care dezvoltă diabet de tip II au rezistență periferică crescută la insulină și secreție insuficientă de insulină la nivelul celulelor B pancreatice. Odată cu apariția hiperglicemiei, glucotoxicitatea scade la rândul ei secreția de insulină. Ficatul este de asemenea rezistent la acțiunile inhibitorii ale insulinei și gluconeogeneza hepatică nu este prin urmare supresată adecvat, ceea ce produce hiperglicemie ŕ jeun. Majoritatea pacienților (80%) cu diabet zaharat de tip II sunt obezi, iar obezitatea ca atare este asociată cu rezistența la insulină, agravând astfel diabetul.

Diabetul de tip II devine din ce în ce mai frecvent odată cu creșterea speranței de viață (riscul de diabet crește cu vârsta). În plus, apare din ce în ce mai frecvent la oameni tineri, pe măsură ce crește numărul indivizilor cu o dietă bogată în calorii (de tip vestic) și obezitate dezvoltată în perioada copilăriei.

TRATAMENTUL DIABETULUI

Obiectivele tratamentului

Obiectivele tratamentului sunt similare pentru ambele tipuri de diabet; cu toate acestea diferă în anumite situații: vârstă avansată, insensibilitate la hipoglicemie. În tabelul 71-4 sunt ilustrate pricipiile de tratament ale diabetului zaharat. Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT) a demonstrat că menținerea unui nivel cât mai apropiat de normal al glicemiei previne apariția și/sau evoluția complicațiilor diabetului. Tratamentul intensiv al pacienților cu diabet de tip I astfel încât hemoglobina glucozilată să aibă o valoare de ~ 7 %, iar glicemia de ~ 150 mg/dl a scăzut apariția semnelor clinice de retinopatie diabetică cu 76%, proteinuria cu 54%, neuropatia clinică cu 60% comparativ cu incidența complicațiilor la pacienții cu insulinoterapie mai puțin intensivă ("standard"). Totuși, tratamentul intensiv a fost asociat cu o creștere semnificativă a episoadelor de hipoglicemie; acest fapt este pricipalul obstacol în încercările pacienților de a-și menține o glicemie cât mai apropiată de normal.

Rezultatele studiului DCCT își găsesc aplicare și în cazul pacienților cu diabet de tip II deoarece nu există diferențe fiziopatologice între instalarea complicațiilor în cele două tipuri de diabet. Există totuși controverse în ceea ce privește pericolul deosebit pe care-l reprezintă hiperinsulinemia în cazul diabetului de tip II și respectiv hipoglicemia în cazul diabetului de tip I la pacienții predispuși la afecțiunile macrovasculare. Oricum în cazul pacienților tineri cu diabet de tip II, riscul apariției complicațiilor microvasculare și neurologice îl depășește pe cel asociat cu hiperinsulinemia și hiperglicemia.

În tratamentul diabetului, nivelul hemoglobinei glicozilate (cum este HbA_{1c}) este cel mai bun indicator al evoluției diabetului deoarece reflectă nivelul mediu al glicemiei din ultimele 8-12 săptămâni. Există diverse modalități de determinare a hemoglobinei glicozilate, astfel încât este necesară precizarea metodei folosită în fiecare laborator. În practica clinică nivelul acceptatabil de HbA1C este reprezentat de creșterea cu maxim 1,5 % peste limita superioară a kit-ului folosit de laborator.

Astfel, dacă valorile normale (în lotul de control fără diabet) sunt de 4-6,2% HbA_{1C}, atunci valoarea HbA_{1C} indicată pentru controlul glicemiei este ≤ 7,7 %. Pacienții bine motivați trebuie încurajați să încerce menținerea HbA_{1C} la 7% (similar lotului de diabet din studiul DCCT); Cu o îndrumare atentă acest obiectiv este deseori atins. Nivelul indicat al glicemiei preprandiale este de 80-140 mg/dl, sau 70-120mg/dl în cazul pacienților extrem de riguroși în menținerea unei glicemii normale.

Tabel 71-4 Recomandări de tratament pentru diabet (modificat după recomandările Asociației Americane de Diabet)

Investigația	Frecvența la pacienții cu insulinoterapie	Frecvența la pacienții fără tratament cu insulină	Obiectivul tratamentului
Nivelul HbA_{1c}	Trimestrial	Atât cât să permită menținerea glicemiei aproape de normal (de obicei trimestrial)	Menținerea ≤ 8% Preferabil ≤ 7 %
Glicemie à jeun	De câte ori e necesar	De câte ori este necesar de obicei de 4-6 ori/an)	Menținerea ≤140mg/dl
Profil lipidic à jeun	Inițial -frecvența ulterioră depinde de rezultatele inițiale și tratament	Inițial -frecvența ulterioră depinde de rezultatele inițiale și tratament	LDL ≤130mg/dl (fără boli coronariene) LDL ≤ 100mg/dl(cu boli coronariene)
Determinarea proteinuriei cu teste de tip "stick"	Anual	Anual	Normal
Determinarea microalbumineminei	Anual (dacă testul cu "stick" e negativ)	Anual (dacă testul cu "stick" este negativ)	Normal
Consultația medicala specializată pentru diabetici (pentru a include măsurarea greutății, tensiunii arteriale, examinarea piciorului)	Trimestrial	Trimestrial sau la 6 luni	Educarea pacientului,monitorizarea diabetului și a dislipidemiei, diagnosticul precoce și tratamentul complicațiilor.
Examenul fundului de ochi	Anual	Anual	Depistarea precoce și tratamentul retinopatiei diabetice.
Autoevaluarea glicemiei	Zilnic-înainte de masă și de ultima gustare de seară /regim bazat pe nevoile bolnavului	De câte ori este necesar în funcție de tabloul clinic și preferințele pacientului	80-120 mg/dl înainte de masă,100-140 mg/dl. înainte de gustarea de seară (ajustat în funcție de situația pacientului)
Consultații telefonice	De câte ori este necesar	De câte ori este necesar	Ajustarea dozelor de insulină și încurajarea în menținerea regimului alimentar

Pentru evitarea hipoglicemiei nocturne, nivelul glicemiei înainte de ultima gustare, la pacienții tratați cu insulină, trebuie să fie 100-140mg/dl. Menținerea unei glicemii aproape normale nu este indicată la unii pacienți.
Astfel în cazul pacienților cu o speranță de viață sub 5 ani sau cu boli terminale, nu este necesar un control riguros. De asemenea, pacienții cu boli coronariene cunoscute sau afecțiuni cerebrovasculare ar trebui să aibă valori mai mari ale glicemiei preprandiale (de ex. 100-180 mg/dl) pentru a preveni hipoglicemia excesivă. Alți pacienți au stadii avansate de neuropatie și complicații microvasculare diabetice; aceștia nu mai au beneficii în urma menținerii unei glicemii apropiate de normal. În final, pacienții insensibili la hipoglicemie (absența simptomelor adrenergice ale hipoglicemiei) sau cei care prezintă episoade recurente de hipoglicemie severă (hipoglicemie care necesită administrarea tratamentului de către o altă persoană), trebuie să-și mențină glicemia la un nivel mai crescut.

Diabetul de tip I

Prin definiție pacienții cu diabet de tip I au nevoie de tratament cu insulină pe toată durata vieții. Sunt disponibile astăzi preparate de insulină cu acțiune scurtă, intermediară sau prelungită. Cea mai folosită în prezent este insulina umană recombinată. În Tabelul 71-5 sunt enumerate caracteristicile diferitelor tipuri de insulină. Există mixturi preparate comercial de insulină 70/30 sau 50/50 (70% protamină neutră Hagerdon [NPH]+ 30% insulină rapidă și 50% NPH + 50% insulină rapidă), dar nu permit aceeași flexibilitate a tratamentului ca individualizarea mixturilor de către pacient la fiecare administrare de insulină. După introducerea insulinotera-piei la un pacient, este extrem de importantă alcătuirea unui regim care să se potrivească cât mai bine cu stilul său de viață. Controlul optim al diabetului necesită adeseori autotestarea glicemiei de 4 ori pe zi (preprandial și înainte de ultima gustare) sau chiar mai des.
În cazul monitorizării frecvente este posibilă evaluarea activitătii diverselor componente ale regimului de insulină și consecutiv o adaptare mai bună a dozelor. Majoritatea pacienților cu diabet de tip I necesită un regim de insulină divizat/mixat (Tabelul 71-6), regim folosit și ca terapie standard în studiul DCCT. Cu toate că unii pacienți pot avea glicemii aproape normale cu un asemenea regim, acesta oferă o flexibilitate scăzută în ceea ce privește orarul meselor și al injecțiilor de insulină.

Adeseori, este obținut un control glicemic mai bun și o flexibilitate mai mare folosind un regim cu injecții multiple în care doza de insulină cu acțiune rapidă este ajustată și administrată înainte de fiecare masă, iar seara este administrată o doză de insulină cu acțiune prelungită. În cazul regimului cu injecții multiple, pacienții pot crește sau micșora doza de bază de insulină pe care o folosesc în funcție de nivelul glicemic determinat puțin înaintea mesei (doze compensatorii).

Tabel 71-5 Tipurile de insulină cu proprietățile lor

Tipul de insulină	Structura	Durată de timp până la instalarea acțiunii (ore)	Efectul maxim (ore)	Durata medie de acțiune (ore)
Acțiune rapidă	Regular	0.5-1	2-14	4-6
Acțiune intermediară	NPH sau Lente	3-4	8-14	16-24
Acțiune lungă	Ultralente		14-24	>32
	De Vită	4-6	10-20	24-28
	Umană	4-6		

NPH = protamină neutră Hogerdon

Diabetul de tip II

Dieta şi exercițiul fizic sunt primele măsuri terapeutice pentru majoritatea pacienților cu diabet de tip II, în special pentru obezi. Din nefericire, puțini pacienți ating aceste obiective, astfel încât după câteva luni, datorită hiperglicemiei persistente este necesar tratamentul cu antidiabetice orale (Fig. 71-1). Sunt disponibile trei clase de antidiabetice orale: sulfonilureice, biguanide şi inhibitori de α-glucozidază. În Tabelul 71-7 sunt enumerați principalii agenți terapeutici şi proprietățile lor farmacologice. Tolazamida, clorpropamida, gliburidul, glipizidul, şi metforminul au practic aceeaşi eficacitate ca monoterapie în diabetul de tip II. Tolbutamidul şi acetohexamidul au o eficacitate uşor scăzută comparativ cu acestea. Totuşi, tolbutamidul este util în cazul pacienților cu insuficiență renală care pot face hipoglicemie dacă sunt tratați cu agenți cu acțiune prelungită. Acarboza, un inhibitor de α-glucozidază care scade clivarea enzimatică a hidraților de carbon şi absorbția glucozei, poate fi folosită ca monoterapie, dar este mai puțin eficientă ca celelalte două clase. Acțiunea sa este aditivă la efectul medicamentelor din celelalte clase; poate fi asociat, prin urmare, tratamentului cu sulfonilureice şi/sau metformin. Pentru a putea alege între sulfonilureice şi metformin, este extrem de importantă identificarea avantajelor şi dezavantajelor fiecărui tip de terapie. Sulfonilureicele au puține efecte adverse şi acționează rapid, fiind disponibile în marea majoritate a cazurilor ca preparate generice. Totuşi pot produce hipoglicemie şi creştere ponderală. Metforminul nu produce creştere ponderală sau hipoglicemie şi are efecte benefice asupra profilului lipidic. Cu toate acestea, administrarea se face în doze progresive, produce frecvent efecte adverse gastrointestinale (deşi temporare) şi este mai scump. Are de asemenea capacitatea potențială de a produce acidoză lactică când este administrat pacienților cu contraindicații; în consecință, instrucțiunile de prescriere trebuie urmate riguros. În practica clinică, pentru un pacient obez, cu diabet de tip II, care ține dietă, metforminul reprezintă tratamentul de elecție deoarece pacientul îşi va putea menține dieta fără riscul apariției hipoglicemiei şi nu va fi nici descurajat de creşterea ponderală indusă de sulfonilureice.

Pe de altă parte, pentru un pacient slab, cu simptomatologie moderată, la care se impune scăderea rapidă a glicemiei, sulfonilureicele constituie cea mai bună alegere. Glicemia á jeun trebuie controlată la două săptămâni după fiecare modificare de doză, iar creşterea dozei de substanță folosită se face până când glicemia á jeun e mai mică de 140 mg/dl. Dacă obiectivul tratamentului nu este atins, atunci se asociază medicamente din una sau chiar din ambele clase de antidiabetice rămase. De exemplu, la tratamentul cu doze maximale de sulfonilureice poate fi asociat metforminul şi viceversa, iar dacă controlul glicemiei rămâne precar, se poate adăuga şi acarboza (vezi Fig. 71-1). Dacă nici cu această asociere nivelul HbA_{1C} nu rămâne sub valoarea normală (1,5 plus valoarea maximă a kit-ului folosit), atunci se introduce insulinoterapia.

Tabel 71-6 Combinații de insulină folosite în terapia diabetului

Regimul	Înainte de micul dejun	Înainte de prânz	Înainte de cină	Înainte de culcare
Separat/mixat	NPH/Regular*		NPH/Regular	
+ Variantă de Separat/mixat	NPH/Regular		Regular	NPH
Regimul de injecții multiple	Regular	Regular	Regular	NPH
Injecții multiple cu insulină ultralentă	Ultralente/regular (injecții separat)‡	Regular	Ultralente/regular (injecții separat)‡	
BIDS	Doză maximă de sulfonilureice (± metformin)			NPH
Pompă cu insulină	Mici cantități de insulină regular infuzată permanent cu administrări în bolus înaintea meselor			

*Insulina regular se injectează cu 30 min. înainte de masă.; +Utilă când pacientul dezvoltă hipoglicemie posprandială sau nocturnă când insulina NPH este administrată înainte de masă.; ‡Absorbția insulinei lente şi ultralente este întârziată de conținutul de zinc .În consecință este preferabilă administrarea a două injecții separate sau folosirea insulinei NPH în loc de ultralente.; BIDS = Bedtime insulin/daytime sulforylurea agent therapy;
NPH = neutral protamine Hagerdon.

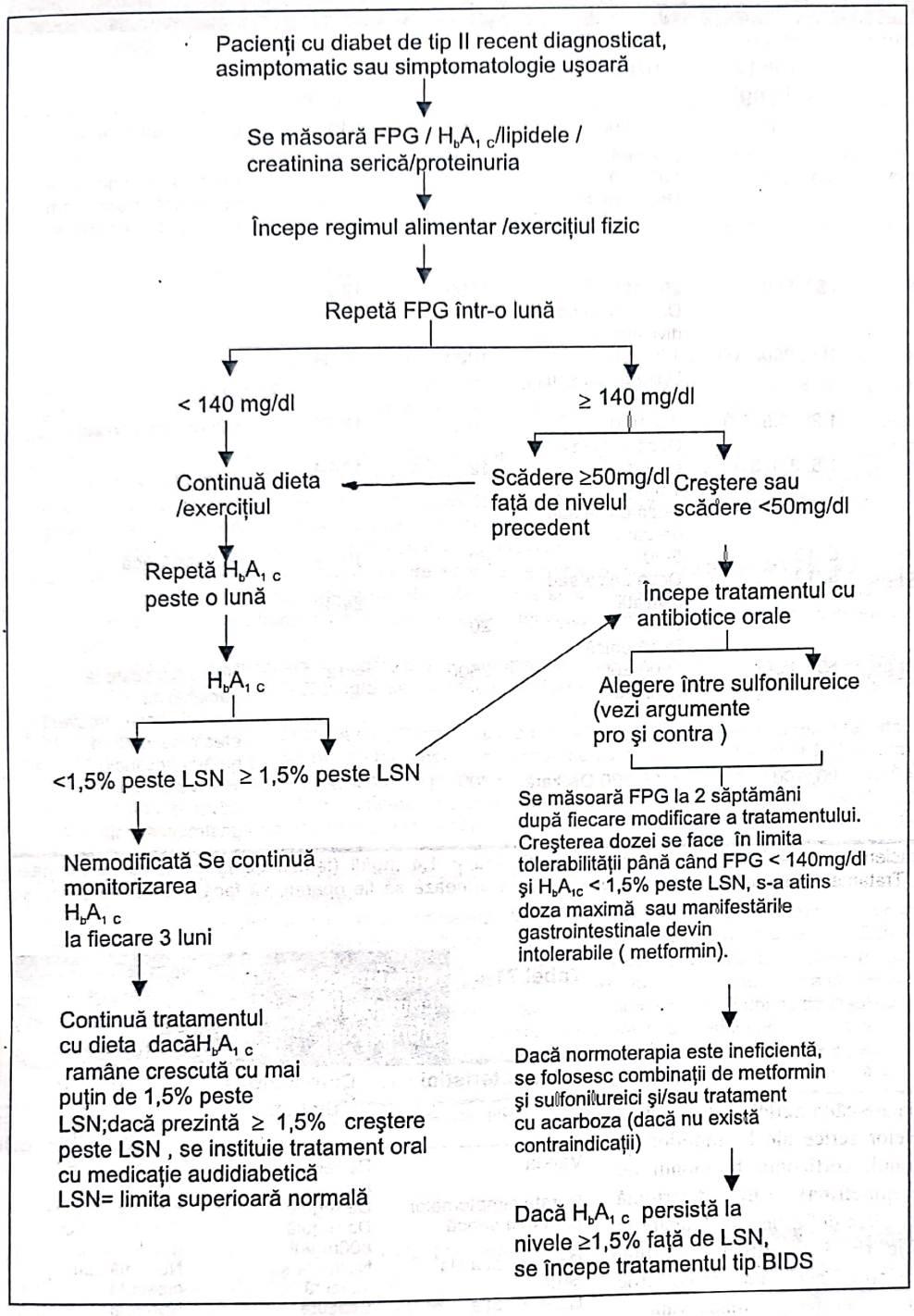


Figura 71-1
Tratamentul diabetului de tip II
H_bA_{1c} = hemoglobina glicizilată

Odată cu introducerea insulinei, se pot face diverse combinaţii de tratament. De exemplu, se pot administra două doze de insulină pe zi fără asociere cu antidiabetice orale, sau se poate adăuga seara o doză de insulină NPH la arubinaţia de metformin cu sulfonil ureic, la monoterapia cu metformin sau la monoterapia cu un agent sulfonil ureic. Deoarece ultimele două variante par să fie cele mai confortabile pentru pacient (în ceea ce priveşte posibilitatea de ajustare), şi au drept rezultat un control al diabetului similar cu regimul de două injecţii de insulină, combinaţia de insulină seara /sulfonilureice ziua, a devenit cea mai frecvent folosită. Dacă această asociere nu este eficientă, se adaugă şi metforminul (dacă pacientul îl tolerează). Dacă nici una dintre combinaţiile antidiabeticilor orale cu insulină nu este eficientă, se foloseşte numai insulinoterapia. Deoarece schimbările în stilul de viaţă pot avea un impact deosebit în controlul diabetului, în cazul pacienţilor cu diabet de tip II trebuie subliniată necesitatea respectării dietei şi a activităţii fizice.

Tabel 71-7 Medicația antidiabetică orală

Substanță de bază	Denumire	Mărime tabletă (s) (mg)	Doză zilnică uzuală (mg)	Doză maximă (mg)	Durata acțiunii (ore)	Obs.
Tolbutamid	Orinase	250, 500	500-2000 Divizată	3000	6-12	Cel mai puțin eficient
Clorpropamid (se folosește numai la pacienții cu vârste mai mici de 65 de ani)	Diabinese	100, 250	100-500 Doză unică	750	60	Poate da hipoglicemie prelungită, hiponatremie, sindrom tip "antabuse"
Acetoxamid	Dymelor	250, 500	250-1500 Doză unică sau divizată	1500	12-24	
Tolazamid	Tolinase	100, 250, 500	100-750 Doză unică sau divizată	1000	12-24	
Gliburid	Micronase, Diabeta, Glynase	1.25, 2.5, 5.0	2.5-10.0 Doză unică sau divizată	20	12-24	Gliburid micronizat
		1.5, 3.0, 6.0	1.5-6.0 Doză unică sau divizată	12	12-24	
Glipizid	Glucotrol	5, 10	5-20 Doză unică sau divizată	40	10-24	Acțiune lungă
	Glucotrol XL	5, 10	5-10 Doză unică	20	24-48	
Metformin *	Glucophage	500, 850	1500-2000 Divizată	2500	≈ 12	Nu se folosește la pacienții cu contraindicații; frecvent efecte secundare gastrointestinale.
Acarboză	Precose	50, 100	1500-300 Divizată	300	≈ 3	Frecvente efecte adverse gastrointestinale.

* Se utilizează numai pentru pacienții cu creatinină < 1,5 mg/dl (bărbați) sau < 1,4 mg/dl (femei) cu funcții hepatice normale. Contraindicat pacieților alcoolici. Tratamentul se întrerupe pentru bolnavii care urmează să fie operați, să facă angiografie și/sau se îmbolnăvesc acut.

COMPLICAȚII

Complicații acute

DKA

Cetoacidoza diabetică (DKA) apare când deficitul de insulină este asociat cu creșterea nivelelor serice ale hormonilor de contrareglare (de ex. Glucagonul, cortizolul, hormonul de creștere, epinefrina și norepinefrina) care determină ineficacitatea insulinei existente. Prin definiție, DKA apare la pacienții cu diabet zaharat de tip I, situațiile cele mai frecvente fiind: apariția unei afecțiuni acute intercurente (de ex. infecție), scăderea sau întreruperea inadecvată a administrării insulinei, sau debutul diabetului de tip I.

Principalele caracteristici ale DKA sunt deshidratarea, acidoza și depleția electrolitică, toate fiind consecințe ale efectului deficitului insulinic asupra metabolismului glucidic, protidic și lipidic. În lipsa unor concentrații serice eficace de insulină, glicemia crește producând diureză osmotică cu pierdere de lichide și electroliți. Consecințele constau în deshidratare (uneori până la 4-6 litri), depleție de potasiu (până la 10% din totalul potasiului din organism) și într-o măsură mai mică în depleție de sodiu, clor, fosfor și magneziu.

Tabel 71-8 Caracteristicile cetoacidizei diabetice comparativ cu sindromul hiperosmolar noncetonic

Caracteristici	Cetoacidoza diabetică	Sindromul hiperosmolar noncetonic
Vârsta	De regulă < 40de ani	De regulă > 60de ani
Durata simptomelor	De regulă < 2 zile	Frecvent > 5 zile
Glicemia serică	De regulă < 800mg/dl	Frecvent > 800 mg/dl
Concentrația Na^+ seric	Normală sau scăzută	Normală sau crescută
Concentrația bicarbonatului	Scăzută	Normală
Corpi cetonici	Minimum 4+ în diluție 1:1	Sub. 2+ în diluție 1:1
pH	Scăzut	Normal
Osmoalitatea serică	De regulă <350 mOsm/kg	>350mOsm/kg
Edem cerebral	Ocazional simptome cronice	Rar (sau nicioda-tă) evident clinic
Prognostic	3-10 % mortalitate	10-20% mortalitate
Evoluție ulterioară	Insulinoterapia este necesară în aproape toate cazurile	Insulinoterapia nu este necesară în majoritatea cazurilor

Tabel 71-9 Recomandări pentru diagnosticul şi tratamentul cetoacidozei diabetice (CAD)

1. Suspiciune de CAD bazată pe istorie, semne, şi simptome clinice.
   a) Confirmare rapidă cu testele rapide urinare de măsurare a glicemiei, glicozuriei şi corpilor cetonici, determinarea gazelor sanguine (opţional)
2. Dacă există corpi cetonici în urină şi determinarea gazelor sanguine indică acidoză asociată cu glicemie normală sau crescută, este confirmată cetoacidoza diabetică.
   a) Determinare ASTRUP (Na, K, HCO_3, Cl, BUN, Cr, glicemie), corpi cetonici în ser, hemogramă (rapid); se măsoară de asemenea Ca şi PO4.
   b) Se face EKG, radiografia toracică (dacă are indicaţii)
   c) Stomacul dilatat sau evidenţierea stazei gastrice la examenul fizic indică necesitatea instalării unei sonde nazogastrice pentru golirea stomacului.
   d) Investigarea factorilor declanşatori.
3. Începerea tratamentului:
   a) PEV cu lichide NS: 500-1000 ml/oră.
   b) Insulină în PEV: 5 unităţi/oră.
   c) Tratament cu potasiu intravenos administrat înainte de diagnosticul de laborator dacă pacientul are diureză şi undele T nu sunt ascuţite (soluţie cu 20 mEg/lKCl/L); dacă undele T se aplatizează sau apar undele U, se adaugă 40 mEgKCl/L; dacă pacientul este anuric şi/sau undele T sunt ascuţite se aşteaptă rezultatele laboratorului pentru a decide reechilibrarea potasică .
4. Monitorizare
   a) Testele rapide "stick" pentru glicemia sanguină la fiecare două ore iniţial - nivelul glicemiei trebuie să scadă cu 100 mg/dl/oră; dacă nu scade cu min.10% după primele 2-3 ore în condiţiile în care pacientul este hidratat adecvat, se dublează doza de insulină (se ajunge rar în această situaţie); doza de insulină pe unitatea de timp se dublează la fiecare două ore până când glicemia sanguină începe să scadă cu cel puţin 10%.
   b) Controlul diurezei; corpii cetonici urinari se măsoară la 4 ore.
   c) Evaluare ASTRUP la fiecare 2 ore-3 ore; frecvenţa determinărilor scade cu îmbunătăţirea stării pacientului; ASTRUP-ul se foloseşte şi pentru evaluarea necesarului de potasiu; mai sunt utile de asemenea, pentru monitorizarea acidozei şi a regresiei CAD, concentraţiile bicarbonatului şi curba anionică (aniongap) - de obicei nu e necesară determinarea repetată a gazelor sanguine
   d) Concentraţia PO4 se măsoară la fiecare 8 ore; se suplimentează când concentraţia serică scade sub 1 mg/dl.
   e) După ce glicemia scade sub 250mg/dl se introduc în perfuzie soluţiile de dextroză (de obicei D_5 în concentraţie salină 1/2 din normal).
   f) Soluţia NS se înlocuieşte cu soluţia cu 1/2 concentraţie salină în momentul în care nu mai prezintă semne clinice de deshidratare (de obicei după 3-4 ore de tratament); se scade de asemenea ritmul PEV la 250 ml/oră.
   g) Se scade ritmul de administrare al insulinei pentru a menţine glicemia la 150-250 mg/dl; NICIODATĂ nu se opreşte insulină i.v. până nu se administrează insulină subcutan; se creşte ritmul PEV cu soluţie de dextroză atât cât este necesar pentru a menţine nivelul glicemiei în condiţiile administrării insulinei i.v. (2-3 unităţi / oră). - trebuie ţinut cont că hipoglicemia se rezolvă mult mai uşor decât cetoacidoza.
   h) Tratamentul eventualelor boli care au declanşat cetoacidoza.
5. Îngrijirea după remiterea cetoacidozei.
   a) În mometul în care pacientul este capabil să se hidrateze oral şi cetoacidoza a fost tratată cu succes (evidenţiată prin ameliorarea curbei anionice şi creşterea bicarbonatului seric), se administrează insulină s.c. . Este de aşteptat ca pacientul să prezinte în continuare supresarea bicarbonatului seric după rezolvarea CAD datorită acidozei metabolice hipercloremice.
   b) Se instituie tratamentul cu insulină S.C. cu doze asemănătoare celor folosite de pacient înainte de episodul de CAD (dacă nu a folosit insulină, se începe cu 10 unităţi de insulină NPH înainte de micul dejun şi 5 unităţi de insulină NPH înainte de cină pentru un pacient normoponderal, doza de insulină NPH se creşte cu 5 unităţi la pacienţii obezi şi se adaugă şi 2-4 unităţi de insulină regular la fiecare doză de NPH. Administrarea insulinei se face la orele obişnuite de masă ale pacientului (de ex. O doză de NPH şi regular înainte de micul dejun); insulina i.v. se întrerupe la 30 min. după prima doză de insulină S.C.

BUN = bloud urea nitogen; CAD= cetoacidoza diabetică; NPH= protamină neutră Hagerdon; PEV= perfuzie endovenoasă; NS=normosalină

Catabolismul proteic este accelerat, producând un aport crescut de aminoacizi la nivelul ficatului, cu efect de stimulare asupra gluconogenezei (care agravează hiperglicemia). În plus, activitatea lipazei hormonodependente (enzimă care eliberează acizi graşi în circulaţie din trigliceridele de depozit) este crescută în absenţa insulinei. Această stimulare a lipazei duce la creşterea importantă a nivelului acizilor graşi liberi din circulaţie. În consecinţă, creşte rata formării de corpi cetonici în ficat; corpii cetonici hepatici sunt acizi slabi, dar pe măsură ce consumă rezervele disponibile de sisteme tampon, apare cetoacidoza. Pacienţii resimt în mod acut instalarea cetoacidozei şi solicită de obicei asistenţă medicală în aproximativ 2 zile de la debutul bolii. Simptomatologia constă în: poliurie, polidipsie, cefalee, greaţă, vărsături şi dureri abdominale.

Tabel 71-10 Alegerea lichidelor perfuzabile pentru tratamentul cetoacidozei diabetului

Na plasmatic MEg/l	Hipotensiune ortostatică	Evaluarea totalului de lichide	Concentraţie salină
130-150	Prezentă	Scăzută	Normală
130-150	Absentă	Scăzută	Jumătate din normal
<130	Nu poate fi evaluată	Nu poate fi evaluată	Normală
>150	Nu poate fi evaluată	Nu poate fi evaluată	Jumătate din normal

Pacienții acuză dispnee care apare în urma creşterii amplitudinii respiraţiilor în încercarea de a compensa acidoza metabolică (respiraţia Küsmaul). Temperatura corpului este de obicei normală sau scăzută, chiar în prezenţa infecţiilor. Creşterea temperaturii corpului indică întotdeauna o infecţie. Pacienţii pot prezenta manifestări neurologice generalizate, de obicei sub formă de activitate mentală scăzută. Gradul de conştienţă al bolnavului este legat de osmolalitatea plasmatică, nu de gradul de acidoză.

Sindromul hiperosmolar noncetozic (HNKS)

În tabelul 71-8 sunt descrise principalele diferenţe între cetocidoză şi sindromul hiperosmolar necetozic. Pacienţii cu HNKS (hiperosmolar nonketotic Syndrom) au diabet de tip II şi sunt de obicei mai în vârstă.

Debutul simptomatologiei este în general mai gradat, pe durata a 7-10 zile. Pacienţii prezintă de obicei: glicemia > 800 mg/dl, osmolaritatea plasmatică > 350mOsm/kg, deshidratare intensă şi absenţa cetoacidozei. (Osmolaritatea plasmatică = 2[Na+K] +[glucoză] /18 +[BUN]/2,8). Nivelele măsurate ale insulinei sunt similare în cetoacidoză şi HNKS; din acest motiv, mecanismul sau mecanismele exacte prin care cetoacidoza este evitată nu sunt clare. Oricum, în HNKS nivelul acizilor graşi liberi este mai scăzut, prin urmare formarea corpilor cetonici şi apariţia consecutivă a cetoacidozei nu are loc. În absenţa nivelelor crescute de corpi cetonici, pacienţii au greaţă, vărsături şi durere abdominală mai puţin severe comparativ cu bolnavii cu cetoacidoză. Pacienţii cu sindrom hiperosmolar (HNKS) dezvoltă de treptat hiperglicemie cu poliurie şi deshidratare consecutivă. Restricţia aportului de lichide este frecvent întâlnită la pacienţii care dezvoltă sindrom hiperosmolar; acest fapt constituie un factor agravant.

Cu toate că mulţi pacienţi se prezintă cu scăderea activităţii mentale, doar 20% sunt comatoşi. Pacienţii pot avea manifestări neurologice de focar şi crize comiţiale determinate de sindromul hiperosmolar. Oricum, evaluarea altor cauze de manifestări neurologice de focar şi comiţialitate este obligatorie, deoarece leziuni asociate tratabile cum este hematomul subdural pot contribui la manifestările nervoase de tip central.

Sindromul mixt

Pacienţii pot dezvolta un sindrom mixt, situat undeva de-a lungul spectrului dintre cetoacidoză şi sindrom hiperosmolar. Acest sindrom apare de obicei la pacienţii cu diabet de tip II cu infecţii bacteriene acute sau în perioade de stress fiziologic. În aceste situaţii pot apare hiperglicemie severă cu cetoacidoză uşoară sau moderată. Sindromul evoluează bine sub tratament, iar pacienţii pot fi trataţi ulterior cu antidiabetice orale.

TRATAMENT. Tratamentul cetoacidozei este similar cu cel al sindromului hiperosmolar; totuşi, unele modificări sunt uneori necesare, în funcţie de starea clinică a pacientului.Tabelul 71-9 conţine pricipiile de tratament. Tratamentul constă în aport de lichide, insulină, potasiu şi fosfat (dacă e necesar) şi tratamentul afecţiunilor precipitante. Rehidratarea este cel mai important pas în tratamentul acestor sindroame-fără aport adecvat de lichide insulina nu este eficientă şi glicemia rămâne crescută. În tabelul 71-10 sunt enumerate criteriile de alegere ale lichidelor intravenoase. Aportul de lichide trebuie să fie de 500-1000 ml/oră iniţial, ajungând la 200-500 ml/oră odată ce dispare modificarea ortostatică a tensiunii arteriale. Pe măsură ce glicemia scade sub 250-300mg/dl, lichidele administrate intravenos trebuie să conţină 5% dextoză (de obicei D_5 cu 0,45 % clorură de sodiu) pentru a evita scăderea prea brutală a glicemiei şi apariţia edemului cerebral. Aportul de insulină şi potasiu trebuie să fie în cantităţi adecvate. Dacă pacientul are un nivel iniţial scăzut sau chiar normal al potasiului seric, rehidratarea şi administrarea de insulină pot produce scăderea dramatică a potasemiei la nivele serice periculoase. În consecinţă, administrarea de potasiu (20-40 mEg/l) trebuie începută rapid şi continuată până când pacientul a ieşit din cetoacidoză. Morfologia undelor T de pe EKG poate fi extrem de utilă în evaluarea şi monitorizarea potasemiei. Undele T se aplatizează pe măsură ce potasemia scade. Dacă undele T sunt ascuţite iniţial sau pacientul este anuric nu se va administra potasiu până când rezultatele determinărilor serice vor fi disponibile. Dacă undele T sunt aplatizate şi /sau undele U sunt prezente, se administrează potasiu (30-40 mEg/oră) înainte de rezultatul analizelor.

Insulina se administrează în perfuzie cu o rată de aproximativ 5 unităţi /oră. Acest ritm este adecvat -în marea majoritate a cazurilor; oricum, dacă pacientul nu răspunde (glicemia scade cu mai puţin de 10%) după 2-3 ore (în condiţiile unei hidratări adecvate), ritmul administrării se dublează. Iniţial scăderea glicemiei este mai degrabă consecinţa eliminării renale decât acţiunii insulinei per se, dar insulina este necesară pentru stoparea cetogenezei (în DKA) şi pentru normalizarea glicemiei. Pentru pregătirea perfuziei cu insulină se adaugă 100 unităţi (1 ml) de insulină rapidă U - 100 la 500 ml clorură de sodiu 0,9%; soluţia obţinută conţine 0,2 unităţi de insulină /ml. Prin urmare, un ritm de 5 unităţi/oră înseamnă 25 ml soluţie pe oră. Tubulatura deplastic a perfuzorului va absorbi insulina care trece iniţial prin el; din acest motiv 50 ml din soluţia de insulină vor trece prin perfuzor pentru saturarea locus-urilor de absorbţie şi se aruncă înainte ca perfuzia cu insulină să fie fixată intravenos. Folosirea bicarbonatului este limitată la situaţii clinice rare cum ar fi hiperpotasemia majoră sau aritmiile cardiace. Tratamentul cu bicarbonat nu s-a dovedit util nici măcar în cazurile cu ph-ul scăzut sub 7. Dacă este totuşi administrat , nu se dă niciodată sub formă de bolus intravenos (decât în cazul tratării hiperpotasemiei) deoarece poate să scadă mult nivelul potasiului seric şi este hiperosmolar. Pentru administrarea bicarbonatului, se foloseşte o soluţie perfuzabilă care se administrează treptat, în decurs de câteva ore.

Nivelul fosfaţilor (PO4) scade în timpul tratamentului; oricum nu este semnificativ clinic. Dacă fosfaţii scad sub 1 mg/dl, atunci jumătate din cantitatea de potasiu care se administrează se dă sub formă de fosfat de potasiu. Administrarea fosfatului de potasiu poate duce la scăderea calcemiei; în consecinţă administrarea se va face treptat, iar nivelul calcemiei va fi monitorizat. Pacienţii vârstnici cu sindrom hiperosmolar asociază frecvent boli cardiovasculare şi necesită îngrijire într-o unitate de terapie intesivă şi administrare precaută de lichide (cu monitorizare centrală când este indicat). Este importantă de asemenea evaluarea unui posibil infarct miocardic deoarece acesta poate declanşa

Tabel 71-11 Tratamentul complicațiilor diabetice

Complicația	Tratamentul	Mod de prevenire	Evoluție fără tratament
Retinopatia (edemul macular sau proliferativ)	Fotocoagulare cu laser Vitrectomie	Glicemie apropiată de normal	Orbire
Nefropatie	IEC Control riguros al HTA ; Dietă hipoproteică	Glicemie apropiată de normal	Dializă Transplant renal
Neuropatie periferică	Instruire în vederea îngrijirii zilnice a picioarelor	Glicemie apropiată de normal	Ulcerații la nivelul picioarelor
Hipertensiune	IEC	Dietă Exercițiu fizic	Accidente vasculare Infarct miocardic
Boli periferice vasculare	Chirurgie vasculară	Mers ușor pentru îmbunătățirea circulației	*Amputația extremităților inferioare ale membrelor
Dislipidemia	Dietă hipolipidică Scădere ponderală Exercițiu fizic Medicamente hipolipemiante	Dietă hipolipidică Exercițiu fizic	Ateroscleroză vasculară

* În timp prin asocierea neuropatiei și ulcerațiilor ; IEC = inhibitori de enzimă de conversie.

sindromul hiperosmolar, iar pacientul poate fi asimptomatic (sau incapabil să furnizeze informații adecvate.)

Complicațiile cronice

Complicațiile cronice ale diabetului sunt reprezentate prin modificări microvasculare (retinopatia și nefropatia), modificări neurologice și boli macrovasculare .În tabelul 71-11 sunt enumerate aceste complicații, consecințele posibile și strategiile de prevenire și tratament.

Retinopatia

Peste 90% dintre pacienții cu diabet dezvoltă un anumit grad de retinopatie diabetică dacă trăiesc suficient de mult. Până la 25 % dintre pacienții cu diabet de tip II "recent diagnosticat" au retinopatie în momentul diagnosticului. Studiul DCCT a dovedit că menținerea unui nivel al glicemiei cât mai aproape de normal scade atât incidența retinopatiei diabetice cât și evoluția către forme manifeste clinic (cu afectarea vederii). Trebuie menționat totuși, că în situația în care glicemia pacientului este adusă brusc la normal, retinopatia se poate agrava tranzitoriu, iar dacă glicemia este menținută la nivele aproape normale, retinopatia regresează și pacienții au un grad mai scăzut de afectare pe termen lung comparativ cu cei car își mențin glicemia la nivele crescute. Retinopatia diabetică evoluează în cinci stadii: 1) dilatarea venelor retiniene și formarea de microanevrisme capilare retiniene; 2) permeabilitate vasculară crescută; 3) ocluzie vasculară și ischemie retiniană; 4) proliferarea neovasculară la suprafața retinei și 5) hemoragia și contracția proliferării fibrovasculare și a corpului viros. Pacienții cu diabet de tip II dezvoltă mai puțin frecvent retinopatie comparativ cu tipul I.

Primele două stadii sunt cunoscute sub denumirea de "background" sau retinopatie neproliferativă. Inițial apare dilatarea venelor retiniene, cu formarea ulterioară de microanevrisme. Acestea au un diametru de 25-100 μm și apar ca niște puncte mici roșii pe retină. Nu produc modificări de vedere. Pe măsură ce capilarele și microanevrismele retiniene devin mai permeabile, apar exsudate dure care sunt consecința extravazării proteinelor plasmatice. Acestea sunt depozite gălbui, destul de bine definite, care conțin în principal material lipidic. Exsudatele dure apar frecvent sub forma unor cercuri complete sau parțiale (aspect circinat) care includ de obicei microanevrisme. Aceste cercuri formează de obicei o zonă de retină edemațiată. Edemul retinian apărut în regiunea maculei este cunoscut ca edem macular.

Edemul macular poate produce pierderea vederii, cu toate că pacienții nu resimt modificări ale acuității vizuale până când centrul maculei nu este afectat de edem. Laserterapia este destul de eficientă când este aplicată în scopul scăderii edemului macular și al conservării acuității vizuale, dar este puțin eficientă în recuperarea vederii odată ce aceasta a fost pierdută. În consecință indicația și tratamentul precoce sunt esențiale. Următoarele stadii ale retinopatiei diabetice sunt retinopatia preproliferativă și proliferativă .

Datorită ocluziei capilarelor din retinopatia preproliferativă, pe retină apar zone mici albe (cotton wool spots) reprezentând zone de ischemie retiniană. Drept răspuns la ischemia retiniană, în stadiul proliferativ apare neovascularizația, reprezentată de dezvoltarea unei rețele noi de vase foarte fragile. Aceste vase evoluează în cicluri de proliferare și regresie. În timpul acestor cicluri, apar hemoragii și aderențe între vase și corpul vitros care produc tracțiunea și detașarea retinei. Contracția vitrosului produce de asemenea ruperea neovaselor fragile care continuă să sângereze în vitros. Pacienții pot resimți o hemoragie mică ca pe o "umbră" în câmpul vizual, iar hemoragiile mari pot duce la pierderi importante ale acuității vizuale. Pacienții cu retinopatie preproliferativă sau proliferativă trebuie îndrumați imediat pentru o evaluare oftalmologică deoarece laserterapia este eficientă în aceste stadii care pot fi identificate din fericire înainte de apariția hemoragiilor. Dacă la examenul de rutină al fundului de ochi este identificat un anumit grad de retinopatie diabetică, pacientul va fi trimis să consulte un medic oftalmolog pentru un examen mai riguros. Toți pacienții cu diabet de tip II trebuie evaluați anual cu ajutorul examinării oftalmologice cu dilatație (efectueată de obicei de oftalmolog) Toți pacienții cu diabet de tip I care au peste 5 ani de la diagnostic necesită de asemenea o examinare anuală oftalmoscopică cu dilatație.

Nefropatia

30-35% dintre pacienții cu diabet de tip I diagnosticați înainte de 1965 (și 10-15% dintre pacienții diagnosticați după 1965) sunt afectați de boli renale și se află în stadiu final de evoluție; la pacienții cu diabet de tip II proporția este de 15-

20%. Oricum, deoarece diabetul de tip II este mai frecvent întâlnit, pacienții cu diabet de tip II reprezintă majoritatea diabeticilor cu boli renale terminale. Obiectivul tratamentului în diabet este prevenirea apariției nefropatiei diabetice; dificultatea constă în faptul că mulți pacienți au deja în momentul diagnosticului câtiva ani de evoluție a bolii. Nefropatia diabetică are cinci stadii. Primul stadiu este reprezentat de hiperfiltrare, în care rata filtrării glomerulare și rata excreției de albumină sunt crescute și apare hipertrofia renală. Rata filtrării glomerulare revine la normal după câteva săptămâni sau luni. Acest fenomen asociază creșterea presiunii intraglomerulare, care poate sta la baza proteinuriei de mai târziu dacă persistă suficient de mult timp.

În stadiul II albuminuria rămâne normală (<20(g/min sau 30 mg/24h). Unii pacienți (mai ales cei cu o glicemie prost reglată) pot prezenta hiperfiltrare glomerulară persistentă, care induce o agravare în evoluția ulterioară a nefropatiei diabetice. În acest timp, pacienții dezvoltă treptat glomeruloscleroză cu îngroșarea membranei bazale a capilarelor glomerulare și expansiunea matricei colagenice în regiunea mesangială. Cu toate că acest proces apare la mulți dintre pacienții diabetici, doar o parte dintre aceștia evoluează spre stadiul final; valorile crescute ale glicemiei cresc riscul de evoluție nefavorabilă.

Pacienții care evoluează spre stadiul final, ajung în stadiul III (nefropatie diabetică incipientă) în care apare microalbuminuria. Prin definiție, albuminuria reprezintă eliminarea a 20-200 µg albumină/minut (30-300 mg/24 h) Pe parcursul acestui stadiu al nefropatiei, pacienții au inițial rata filtrării glomerulare (FG) normală; aceasta scade pe măsură ce microalbuminuria crește. Dintre pacienții cu microalbuminurie persistentă, aproximativ 80 % vor dezvolta nefropatie diabetică clinică manifestă în următorii 7-14 ani; cu toate acestea, evoluția spre insuficiența renală poate fi încetinită atât prin controlul riguros al glicemiei și hipertensiunii cât și prin folosirea inhibitorilor de enzimă de conversie.

Stadiul IV este caracterizat de proteinurie. Aceasta este caracterizată de o rată de excreție a albuminei peste 200 µg/min. sau 300 mg/24 h). În timpul acestei faze FG scade progresiv, iar hipertensiunea este frecventă Cum s-a amintit mai sus, controlul riguros al hipertensiunii și tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie (IEC) pot fi de folos, alături de o dietă săracă în proteine (0,6 -0,8 g/kg/zi) Menținerea unei glicemii apropiate de normal în scopul prevenirii nefropatiei diabetice nu mai constituie un beneficiu deoarece nefropatia diabetică este deja instalată.

Stadiul V este afectarea renală finală și apare la majoritatea pacienților care dezvoltă proteinurie clinică consecutiv nefropatiei diabetice. Tratamentul prin dializă este început la o filtrare de 15 ml/min. Oricum, înainte de începerea dializei, este util ca pacientul să consulte un nefrolog în legătură cu posibilele opțiuni (hemodializă, dializă peritonală sau transplant renal) care-i stau la dispoziție. La pacienții diabetici, valoarea creatininei poate subestima severitatea reducerii FG; prin urmare, evaluarea nefrologică de specialitate este indicată în momentul în care creatinina serică crește peste 3 mg/dl.

Neuropatia

Există mai multe tipuri de neuropatie diabetică care pot afecta atât inervația periferică cât și pe cea autonomă. Ca și în cazul complicațiilor microvasculare, riscul de apariție ale neuropatiei este direct proporțional cu vechimea diabetului și gradul de control al glicemiei. Cel mai frecvent tip de neuropatie este polineuropatia sensorimotorie distală simetrică (cu distribuție tip "mănușă" sau "șosetă"). În afară de durerea prezentă în fazele inițiale de evoluție, acest tip de neuropatie este important deoarece pacienții își pot pierde sensibilitatea periferică. În consecință, pacienții își pot pierde capacitatea de a percepe traumele. Afectarea motorie poate produce scăderea forței musculare și atrofie musculară. Aceste modificări pot produce diverse deformări ale pacientului, cu redistribuția ulterioară a presiunilor în zone ale piciorului improprii pentru astfel de solicitări.

Scăderea sensibilității, deformările piciorului și insuficiența arterială periferică duce frecvent la ulcerări și amputații. Instalarea polineuropatiei distale se face treptat și debutează de obicei la nivelul piciorului. Inițial, pacienții acuză simptome legate de sensibilitatea senzorială (arsuri, hiperestezii) care pot fi destul de dureroase și neplăcute, în special în cursul nopții. Pe măsură ce neuropatia evoluează, piciorul devine insensibil, iar pacientul își pierde capacitatea de apărare față de traumele piciorului. La examenul fizic, pacienții sunt lipsiți de reflexe distale, nu simt vibrațiile și nici atingerea. Incapacitatea de a percepe un monofilament de 5.07 pe talpa piciorului indică faptul că pacientul si-a pierdut sensibilitatea piciorului suficient de mult încât să apară ulcerații. Există de asemenea câteva tipuri de neuropatii diabetice acute: mononeuropatia acută cranială, mononeuropatia multiplex, leziuni focale ale plexurilor brahial sau lombosacrat și radiculopatia.

Dintre neuropatiile craniale, nervii cei mai frecvent afectați sunt: perechea III (oculomotor) urmată de perechea VI (abducens) și în final de perechea IV (trohlear) Mononeuropatia acută a nervilor craniali se remite de obicei în 2-9 luni. Aceste neuropatii par să fie produse de tromboza sau ischemia vaselor sanguine care irigă structurile nervoase implicate. Tipurile de disfuncții ale sistemului nervos autonom produse de neuropatia diabetică sunt extrem de numeroase și pot afecta orice componentă a sistemului simpatic sau parasimpatic. În consecință, pot apare modificări ale ritmului cardiac, tensiunii arteriale, tegumentelor, mobilității gastrointestinale și simptome genito urinare (inclusiv impotență și incontinență): Tratamentul este simptomatic, iar simptomatologa evoluează ciclic (intensitatea crește și descrește) de-a lungul timpului. Pacienții cu gastropareză pot beneficia de tratamentul cu metoclopramiol, cisaprid sau eritromicină. În cazul diabeticilor cu diaree, se poate face un tratament de probă cu antibiotice. Hipotensiunea ortostatică se poate trata cu tablete de sare, șosete compresie sau 9-α- fluorohidrocortizon.

Piciorul diabetic

50-70% dintre amputațiile netraumatice ale extremităților inferioare sunt făcute la pacienți diabetici. Aceste complicații pot fi prevenite dacă se asigură o îngrijire atentă a piciorului .Într-una din clinici s-a obținut scăderea cu 50% a amputațiilor după ce pacienții au fost obligați să-și scoată pantofii și șosetele la fiecare consultație. Este foarte important ca pacienții să fie instruiți să-și examineze piciorul zilnic și

să-şi scoată pantofii şi şosetele pentru examinarea piciorului la fiecare consultaţie. Implicarea pacienţilor în urmărirea modificărilor apărute la nivelul piciorului are un impact semnificativ asupra scăderii riscului de amputaţie.

Amputaţia este urmarea unor evenimente succesive a căror cheie este neuropatia distală senzomotorie asociată cu insuficienţă arterială. Piciorul insensibil prost perfuzat este expus unui risc crescut de apariţie a ulceraţiilor prin necroză de presiune sau autoliză inflamatorie consecutive traumatismelor minime ale pielii care trec neobservate. Oricare dintre aceste situaţii poate evolua spre celulită sau complicaţii ca osteomielita şi gangrena diabetică (fără clostridium) care duc în final la amputaţii. Pacienţii diabetici cu răni, infecţii sau ulceraţii la nivelul piciorului trebuie trataţi intensiv (vezi Cap.101). În afară de administrarea antibioticelor, o importanţă deosebită prezintă prevenirea traumatismelor suplimentare prin folosirea cârjelor, scaunelor cu rotile sau a patului de odihnă. Îngrijirile trebuie acordate de către un podiatru sau un ortoped cu experienţă în îngrijirea piciorului diabetic. Dacă oasele sau tendoanele sunt vizibile sau osteomielita este prezentă, pacientul va fi spitalizat pentru administrarea de antibiotice intravenos. Majoritatea pacienţilor necesită evaluare din punct de vedere vascular în cadrul tratamentului ulceraţiilor, deoarece în unele cazuri pot fi necesare intervenţii de revascularizare pentru a restabili un aflux saguin necesar pentru vindecarea rănilor .

Afecţiuni macrovasculare

Macroangiopatia diabetică este principala cauză de mortalitate la pacienţii diabetici, provocând aproximativ 75 % dintre decese, comparativ cu 35% dintre decesele din rândul populaţiei nediabetice. Diabetul zaharat produce creşterea riscului de infarct miocardic de două ori la bărbaţi şi respectiv de patru ori la femei, creştere care se adaugă la riscul determinat de alţi factori. Riscul de accidente vasculare este dublat, iar riscul de apariţie a bolilor vasculare periferice este crescut de patru ori.

Riscul de macroangiopatie este crescut în prezenţa altori factori de risc pentru afecţiunile macrovasculare cum ar fi: LDL (lipoproteine cu densitate mică) crescute, colesterolul crescut, hipertensiune, istoric familial de boli cardiace sau fumatul. Cu toate că procesul patologic este identic cu cel de la pacienţii fără diabet, ateroscleroza se instalează mai rapid şi are o evoluţie mai proastă în cazul pacienţilor diabetici. Nu există corelaţie directă între hiperglicemie şi macroangiopatie. Riscul crescut de ateroscleroză vasculară este dat probabil de LDL mici şi dense (care au un potenţial aterogen crescut), LDL oxidate sau glicozilate, creşterea agregării plachetare şi creşterea factorilor de coagulare. Hipertensiunea este de două ori mai frecventă la pacienţii cu diabet de tip II; acest fapt creşte de asemenea riscul de ateroscleroză. În consecinţă, pacienţii cu diabet trebuie să primească un tratament intensiv pentru hipertensiunea şi dislipidemiile asociate în scopul reducerii riscului de ateroscleroză. Nivelul ideal la care ar trebui menţinute concentraţiile serice ale LDL-colesterolului şi triglicerinelor la un pacient diabetic sunt mai mici de 130mg/dl (< 100 mg/dl dacă are deja afectare coronariană) şi respectiv mai mici de 250 mg/dl (< 150 mg/dl în cazul prezenţei afecţiunii coronare). Primele măsuri terapeutice sunt dieta, exerciţiul fizic şi menţinerea unei glicemii normale (care va produce scăderea trigliceridelor) Dacă aceste măsuri nu sunt eficiente, se instituie tratament cu inhibitori de 3-hidroxi-3 metilglutoryl-coenzima A (HMG-CoA) pentru scăderea colesterolului sau gemfibrozil pentru scăderea nivelelor trigliceridelor (vezi Cap. 60). În cazul pacienţilor la care se menţin ridicate nivelele de LDL-colesterol şi trigliceride se poate folosi administrarea concomitentă a celor două substanţe, cu precauţie însă datorită creşterii riscului de rabdomioliză.

În cazul pacienţilor cu creştere persistentă de LDL-colesterol şi fără hipertrigliceridemie, pe tratament cu doză maximă de inhibitori de HMG-Ca A, se pot adăuga doze mici de rezină (colestiramină, colestid) pentru scăderea colesterolului. Hipertensiunea trebuie tratată de la început cu inhibitori de enzimă de conversie pentru a scade riscul de apariţie al nefropatiei diabetice. Oricum, de vreme ce hipertensiunea creşte riscul de apariţie al aterosclerozei şi nefropatiei este extrem de importantă instituirea unui tratament adecvat. Valoarea ideală a tensiunii arteriale este < 130/85mmHg.

Dacă tratamentul cu IEC nu este tolerat sau produce hiperpotasemie, se pot folosi blocante de canale de calciu, (blocante, sau vasodilatatoare care nu au efecte adverse în diabet sau dilipidemii. Beta blocantele, prin efectul de mascare al simptomelor adrenergice care semnalizează hipoglicemia, pot fi periculoase, în special în cazul pacienţilor trataţi cu insulină. Se pot folosi doze mici de diuretice tiazidice, cu toate că menţinerea unui nivel normal al potasemiei este extrem de importantă (scăderea potasemiei poate produce scăderea secreţiei de insulină). Pacienţii cu diabet au ca obiectiv menţinerea unei glicemii cât mai normale pe toată durata vieţii lor. În condiţiile menţinerii euglicemiei, riscul apariţiei microangiopatiei şi nefropatiei diabetice este extrem de redus. În plus, dacă hipertensiunea şi dislipidemia sunt tratate intensiv, riscul de complicaţii macrovasculare scade de asemenea semnificativ. Aceste beneficii trebuie puse în balanţă cu riscul hipoglicemiilor (mai ales de la pacienţii cu diabet de tip I) şi costul pe care-l implică asigurarea unei îngrijiri medicale de calitate. Pe durate lungi de timp, controlul riguros al diabetului va scade costurile asociate cu complicaţiile cronice ale bolii, dar pe termen scurt acesta implică creşterea cheltuielilor. Este important ca fiecare medic să-şi educe şi să-şi încurajeze pacienţii pentru a urma un plan de tratament. Este de asemenea obligatorie monitorizarea specializată adecvată: ex. oftalmologic, podiatric, teste de laborator (HbA1C trimestrial, profil lipidic anual), evaluarea funcţiei renale şi evaluarea periodică a picioarelor.

BIBLIOGRAFIE

American Diabetes Association: Standards of medical care for patiens with diabetes mellitus. Diabetes Care 1994; 17:616-623.

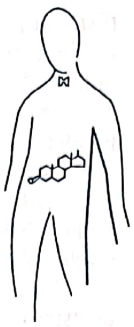
Clark CM, Lee DA: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 332:1210-1217.

DeFronzo RA, Goodman Am, et al: Efficacy of metformin in patiens with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333:541-549.

DeFronzo RA, Matsudda M, Barrett EJ: Diabetic ketoacidosis. Diabetes Rev 1994; 2:209-238.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complicationsa in insulin-dependent diabetes mellitus N Engl J Med 1993; 329:977-986.

72



Hipoglicemia

Sindromul clinic de hipoglicemie este definit prin nivelul scăzut al glucozei sanguine asociat cu semne şi simptome adrenergice şi/sau neuroglicopenice care sunt ameliorate de ingestia de hidraţi de carbon şi de normalizarea glicemiei. În afară de hipoglicemia asociată tratamentului diabetului zaharat, există şi alte cauze de hipoglicemie. Hipoglicemia poate să apară preprandial în unele situaţii şi postprandial în altele. Starea clinică a pacientului este de asemenea importantă in precizarea etiologiei afecţiunii. Pacienţii spitalizaţi, cu boli acute, au motive diferite de hipoglicemie comparativ cu pacienţii din ambulator. Este de asemenea important de reţinut faptul că o glicemie scăzută (chiar < 45mg/dl.) poate fi găsită la o femeie normală á jeun sau în timpul testului de toleranţă la glucoză, fără simptome de hipoglicemie. Astfel, hipoglicemia biochimică nu înseamnă obligatoriu că pacientul are hipoglicemie clinică. Pe de altă parte, simptomele adrenergice "de hipoglicemie" pot să apară la pacienţi cu glicemie normală. În consecinţă, diagnosticul hipoglicemiei trebuie pus pe prezenţa semnelor de hipoglicemie concomitent cu scăderea biochimică a glicemiei.

DEFINIŢIA HIPOGLICEMIEI

Condiţiile în care sunt obţinute valorile glicemiei sunt extrem de importante. De exemplu, glicemia măsurată în ser sau plasmă este cu 15% mai mare decât cea măsurată în sângele integral. De asemenea valoarea măsurată în sângele capilar este mai scăzută decât cea măsurată în sângele venos. Valorile á jeun sunt diferite de cele postprandiale. În timpul hipoglicemiei induse de insulină, simptomele adrenergice de hipoglicemie apar la de 60 mg/dl. (Tabelul 72-2), iar semnele de neuroglicopenie apar la 50 mg/dl. În general, se consideră valori de hipoglicemie, concentraţiile plasmatice ale glucozei mai mici de 60 mg/dl á jeun sau mai mici de 50 mg/dl pentru determinările din sânge integral. Postprandial, la câteva ore după ingestia de glucoză sau alimente, hipoglicemia este definită prin valori cu aproximativ 10mg/dl. mai mici.

FIZIOLOGIE

La pacienţii care nu prezintă modificări ale metabolismului glucidic, glicemia preprandială este de 70-100 mg/dl., cu o mică creştere postprandială (aceste valori cresc treptat cu vârsta). Glicemia şi nivelul insulinei ating un maxim la 1 oră după masă şi revin la normal în aproximativ 3-4 ore. În perioadele dintre mese, se menţine un echilibru între utilizarea şi producţia glucozei, astfel încât glicemia este menţinută în limitele normale. °esuturile care depind cel mai mult de glucoză sunt creierul, hematiile şi muşchii. Producerea de glucoză se face prin glicogenoliză (degradarea glicogenului), care este răspuzătoare de majoritatea glucozei produse în timpul nopţii, şi prin gluconeogeneză (sinteza de hidraţi de carbon din surse neglucidice), care reprezintă o importantă sursă de glucoză după depleţia rezervelor de glicogen. Când un pacient nu mănâncă o perioadă mai lungă de timp, glicemia scade treptat apoi se stabilizează, de obicei la un nivel cu 15-20 mg/dl mai mic decât normalul. Nivelul insulinei este scăzut până în momentul în care pacientul mănâncă.

Răspunsul la hipoglicemie

Scăderea nivelului glucozei sanguine este percepută de glucoreceptorii hipotalamici care stimulează secreţia de hormoni de contrareglare. Glucagonul este principalul hormon de contrareglare la persoanele fără diabet (diabeticii pierd răspunsul glucagonului la hipoglicemie în primii 5 ani de evoluţie ai bolii). Efectul glucagonului se instalează rapid şi constă în stimularea glicogenolizei hepatice şi a gluconeogenezei. Dacă glucagonul nu este prezent, epinefrina ramâne principalul hormon de contrareglare. Acţionează rapid, inhibând utilizarea glucozei de către muşchi, stimulând gluconeogeneza şi inhibând secreţia de insulină. Cortizolul şi hormonul de creştere sunt secretaţi ca parte din răspunsul la hipoglicemie, dar eliberarea lor este tardivă şi nu contribuie la refacerea acută din hipoglicemie.

Tabel 72-1 Semne şi simptome de hipoglicemie

Adrenergice *
Oboseală
Transpiraţie/ căldură
Tahicardie
Palpitaţii
Tremurături
Nervozitate
Instabilitate
Tremurături ale gurii şi degetelor
Foame
Greaţă †
Vărsături †
Neuroglicopenice ‡
Cefalee
Hipotermie
Tulburări de vedere
Depresie mentală
Confuzie
Amnezie
Comiţialitate
Comă

* Determinate de creşterea activităţii sistemului nervos vegetativ - mai corect numite simptome neurogenice sau vegetative de vreme ce simptomele ilustrează creşterea activităţii sistemului nervos simpatic şi parasimpatic, † rar, ‡ cauzate de scăderea activităţii sistemului nervos central .

Semne şi simptome de hipoglicemie

Semnele şi simptomele de hipoglicemie se încadrează în două categorii: adrenergice (cauzate de creşterea activităţii sistemului nervos vegetativ) şi cele neuroglicopenice (determinate de inhibarea activităţii sistemului nervos central) (vezi tabelul 72-1). Simptomatologia hipoglicemiei variază de la pacient la pacient dar, la acelaşi individ simptomele hipoglicemice rămân aceleaşi de la un episod la altul. Pacienţii care au hipoglicemie cronică, par să se acomodeze cu nivelul scăzut al glucozei. Aceştia nu au de obicei răspuns adrenergic la hipoglicemie până când glucoza serică nu scade sub 50 mg/dl., iar momentul apariţiei semnelor de glicopenie este foarte aproape. Acest lucru se poate întâmpla oricărui pacient cu hipoglicemie, pacienţilor cu diabet de tip I trataţi intensiv, sau pacienţilor cu insulinom. Pacienţii cu diabet au numeroşi factori care produc acest sindrom, cunoscut ca insuficienţă vegetativă asociată hipoglicemiei. Contrareglarea deficitară a glicemiei, scăderea rezervelor glucidice consecutiv episoadelor recente de hipoglicemie şi sindromul de insuficienţă vegetativă asociată hipoglicemiei, sunt factori care contribuie în diverse proporţii la incapacitatea pacientului de a simţi hipoglicemia. Aceşti pacienţi diabe-tici rămân doar cu răspunsul tardiv de contrareglare hormonală care acţionează prea târziu ca să prevină apa-riţia simptomelor neuroglicopenice. Există mari diferenţe individuale ale răspunsului la hipoglicemie; unii pacienţi tolerează nivelele scăzute ale glicemiei mai bine ca alţii. În consecinţă, pacienţii cu boli hipoglicemiante pot avea mai degrabă simptome neobişnuite de neuroglicopenie decât simptomele clasice adrenergice ale hipoglicemiei.

CAUZE DE HIPOGLICEMIE

Hipoglicemia á jeun la indivizi aparent normali

Substanţe farmacologice

Cea mai frecventă cauză de hipoglicemie este administrarea de insulină sau sulfonilureice (tabelul 72 -2). De obicei, pacientul este cunoscut ca diabetic, astfel încât cauza hipoglicemiei este evidentă. Ocazional, insulina sau sulfonilureicele sunt folosite de pacienţi nediabetici în scopul provocării hipoglicemiei. Folosirea clandestină a medicaţiei hipoglicemiante poate fi evidenţiată prin măsurarea nivelului plasmatic al sulfonilureicelor, sau prin prezenţa nivelelor crescute de insulină concomitent cu supresia concentraţiei de peptid C după 72 de ore de post. (vezi mai jos). Uneori pacienţii, în special cei vârstnici, pot greşi medicamentele, administrându-şi doze prea mari de sulfonilureice. Pe de altă parte, pot avea loc greşeli la administrarea medicamentelor de către personalul medical. În consecinţă, adeseori este utilă prezenţa unui membru al familiei care să aducă medicamentele folosite de pacient pentru a identifica evetuala ingestie neadecvată de sulfonilureice. Pentamidina poate produce distrugerea celulelor B pancreatice, cu eliberarea consecutivă de insulină şi producerea hipoglicemiei. Ulterior, apare hiperglicemia. Propranololul poate produce hipoglicemie prin reducerea răspunsului glicogenilitic determinat de epinefrină la nivelul muşchilor. Propranololul

Tabel 72-2 Cauze de hipoglicemie

Post
Indivizi aparent sănătoşi *
Medicamente
Insulină exogenă
Agenţi sulfonilureici
ß - blocante
Disopiramidă
Chinina
Pentamidina
Salicilaţi
Altele
Etanol
Tumori cu celule non - ß
Insulinoame †
Autoanticorpi anti insulină †
Autoanticorpi anti receptori insulinici †
Boli metabolice moştenite
Pacienţi spitalizaţi cu boli acute
Insuficienţă hepatică
Insuficienţă renală
Insuficienţă suprarenală †
Septicemie
[a]oc
Malnutriţie / anorexie nervoasă
Insuficienţă cardiacă congestivă
Postprandială (reactivă)
Alimentară
Toleranţă inadecvată la glucoză
Reactivă idiopatică

* Aceste cauze de hipoglicemie pot apare şi la pacienţi cu boli aparente.
† Pot produce hipoglicemie atât á jeun cât şi postprandială.

are de asemenea capacitatea de mascare a simptomelor adrenergice ale hipoglicemiei.

Salicilații inhibă prostaglandinele, care stimulează secreția de insulină producând hipoglicemie la copii. Disopiramida şi inhibitorii de monoaminoxidază produc ocazional hipoglicemie. Tratamentul cu chinină al malariei poate produce de asemenea hipoglicemie.

Acest fapt poate fi consecința eliberării crescute de insulină indusă de medicație sau a utilizării crescute de glucoză în hematiile parazitate. Există şi alte medicamente care pot produce hipoglicemie când sunt administrate în monoterapie sau în diverse combinații.

În fața unui pacient care a făcut hipoglicemie la scurt timp după începerea unui tratament nou, este obligatorie verificarea medicației (dacă este asociată în literatura de specialitate cu hipoglicemia). Dacă medicamentul nu este citat ca hipoglicemiant, iar hipoglicemia nu se ameliorează după întreruperea tratamentului, trebuie căutate alte cauze.

Etanolul

Ingestia excesivă de etanol poate produce hipoglicemie. Mecanismul este supresia gliconeogenezei hepatice; hipoglicemia produsă este rapid reversibilă după administrarea de hidrați de carbon. Apare frecvent la alcoolici cronici malnutriți şi la băutorii de "weekend" (sau mai rar, băutorii "sociali") care ingeră cantități prea mici de alimente comparativ cu cantitatea de băutură .

Insulinoamele (tumorile cu celule B)

Insulinoamele sunt tumori rare care apar în proporție de 1 la 250000 de indivizi. Vârsta medie de apariție este de 50 de ani (exceptând cazul sindromului de neoplazie endocrină multiplă de tip I [MEN I], în care vârsta medie este de 25 de ani) Majoritatea sunt benigne (95%) şi solitare (93%). 8% sunt asociate cu sindroame MEN I. Deoarece pacienții cu insulinoame evoluează mulți ani nediagnosticați, se adaptează atât de bine la hipoglicemie încât au simptome neuroglicopenice (diplopie, privire încețoşată, oboseală, confuzie, comportament bizar, comițialitate) în locul simptomelor clasice adrenergice. La cel puțin 20% dintre pacienți aceste simptome sunt inițial diagnosticate greşit ca generate de boli neurologice sau psihiatrice. Pacienții cu insulinoame cresc treptat în greutate deoarece mănâncă cantități mari de alimente pentru a-şi trata hipoglicemia. Testul uzual de diagnostic al pacienților este testul de foame timp de 72 de ore (vezi mai jos). Majoritatea pacienților prezintă hipoglicemie à jeun; cu toate acestea unii dintre ei pot avea şi hipoglicemie postprandială. După diagnosticul biochimic urmează de obicei investigarea imagistică. Oricum, majoritatea tehnicilor de imagistică eşuează în încercarea de vizualizare a insulinoamelor deoarece au dimensiuni < 2 cm în marea majoritate a cazurilor.

Tomografia computerizată, echografia, RMN şi angiografia trunchiului celiac nu sunt suficient de sensibile pentru localizarea insulinoamelor mici. Multe dintre ele depind de abilitatea şi experiența radiologului. Prelevarea transhepatică de probe sanguine din vena portă poate duce adeseori la localizarea insulinomului, dar nu este o investigație de rutină. Dacă probele biochimice sunt suficient de convingătoare, atunci intervenția chirurgicală poate fi efectuată de către un chirurg experimentat şi în lipsa localizării imagistice. În momentul intervenției, tumorile sunt frecvent localizate prin echografie intraoperativă, care este cea mai sensibilă metodă de localizare. Dacă nu este identificată nici o tumoare intraoperator se efectuează pancreatectomia distală în speranța că tumoarea este în partea de pancreas extirpată.

Cu toate că tratamentul chirurgical este tratamentul de elecție, unii pacienți îl refuză iar alții au nevoie de tratament medical în perioada preoperatorie. Diazoxidul este de obicei cel mai eficace medicament folosit pentru a creşte glicemia, urmat de altele ca fenitoina, clorpromazina, propranololul sau veropamilul. Dacă tumoarea este malignă, cea mai eficace este chimioterapia cu streptozocin.

Tumorile cu celule non-B

Hipoglicemia mai poate fi produsă de diverse tumori cu celule non-B. Acestea sunt reprezentate de tumori mezenchimale voluminoase (~50%), carcinoame hepato-celulare (~ 25%),carcinoame suprarenale (5-10%), tumori gastrointestinale (5-10%), limfoane (5-10%) şi foarte rar, alte tumori.

Mecanismul prin care aceste tumori produc hipoglicemie nu este clar în multe din cazuri. Unele tumori secretă factor de creştere insulin-like-IGF-II, care poate produce hipoglicemie.

Tabel 72-3 Protocol pentru efectuarea testului de 72 de ore de post

1. Internarea în spital
2. Măsurarea glucozei sanguine la pat cu ajutorul glucometrului la fiecare 4 ore sau la apariția simptomelor de hipoglicemie.
3. În cazul apariției simptomelor de hipoglicemie concomitent cu scăderea glicemiei sub 50 mg/dl, este necesar diagnosticul "de laborator". Investigațiile de laborator sunt reprezentate de determinarea glicemiei à jeun, insulinei serice, nivelul proinsulinei şi peptidului C şi prelevarea de probe pentru determinarea sulfonilureicelor şi factorilor de creştere insulin - like (IGF-I şi IGF-II) ultimele trei determinări se fac o singură dată pe durata unui test).
4. Testul este încheiat când pacientul prezintă simptome de hipoglicemie şi o glicemie sanguină sub 50 mg/dl (sau < 45 mg/dl determinată în plasmă din probele prelevate în laborator), sau după 72 de ore.
5. Pacientul primeşte o masă şi este externat.
6. Dacă este documentată o hipoglicemie severă, persistentă, pacientul poate avea nevoie de tratament , (de exemplu cu diazoxid), pentru a preveni episoadele de hipoglicemie de pe parcursul investigatiei.

Hipoglicemia produsă de tumorile cu celule non-B, apare la un pacient care are o tumoră cunoscută sau are concentrații crescute de IGF -II (cu supresia nivelului de IGF - I). În alte cazuri este nevoie de testul de 72 de ore de post pentru stabilirea diagnosticului (Tabelul 72-3). Tratamentul este reprezentat de fapt de tratamentul tumorii. Dacă reducerea volumului tumorii este imposibilă, iar mesele frecvente nu sunt eficiente, unii pacienți pot beneficia de tratamentul cu glucocorticoizi.

Autoanticorpi antiinsulinici/ antireceptor insulinic

Sunt sindroame extrem de rare în care pacienții dezvoltă anticorpi împotriva moleculei de insulină sau a receptorului insulinic. În primul caz, anticorpii pot lega insulina, eliberând-o într-un ritm inadecvat cu producerea consecutivă a hipoglicemiei. Acești pacienți asociază frecvent și alte boli autoimune. În cel de al doilea caz, anticorpii produc de obicei rezistență la insulină dar în anumite situații pot stimula receptorul, producând hipoglicemie .

Hipoglicemia la pacienții spitalizați cu boli acute

Hipoglicemia poate apare la pacienții spitalizați. Peste 1% dintre pacienții spitalizați cu boli acute pot avea glicemia < 49 mg/dl, cel puțin la o determinare. Cauzele primare de hipoglicemie în condiții de spitalizare sunt insuficiența renală, malnutriția, bolile hepatice, infecțiile și șocul. Majoritatea pacienților au cel puțin un factor de risc pentru hipoglicemie. Pacienții care fac hipoglicemie consecutiv acestor boli sunt de obicei grav bolnavi, iar diagnosticul este ușor de pus . Oricum, în unele cazuri, hipoglicemia poate fi dată de insuficiența suprarenală (cauză de hipoglicemie reversibilă); această eventualitate trebuie verificată când situația clinică a bolnavului nu justifică hipoglicemia (vezi cap. 67).

Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică duce uneori la hipoglicemie deoarece ficatul își pierde capacitatea de a elibera și depozita glicogen, ca și capacitatea de gluconeogeneză. Hipoglicemia poate apare în cazul unei insuficiențe hepatice acute cu evoluție fulminantă și ocazional în boli ca hepatita virală acută și insuficiența cardiacă dreapta severă.

Insuficiența renală

Mecanismul prin care insuficiența renală produce hipoglicemie nu a fost bine definit. Atât scăderea ingestiei de alimente poate juca un rol semnificativ, cât și prelungirea timpului de înjumătățire al medicamentelor cu potențial hipoglicemiant. (ca insulina și sulfonilureicele).

Insuficiența suprarenală

Insuficiența suprarenală nu produce de obicei hipoglicemie simptomatică, dar trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial al hipoglicemiei. Cortizolul este necesar pentru susținerea gluconeogenezei; în lipsa acestuia, glicemia (mai ales interprandial) scade. Screeningul insuficienței adrenale se face prin testul la cortrosyn (0,25 mg administrat intravenos cu recoltare de sânge bazal, la 30 și la 60 de minute). Testul este considerat normal când nivelul cortizolului este mai mare sau egal cu 20 µg/dl după administrarea de cortrosyn. Dacă există indicii clinice sugetive de insuficiență suprarenală secundară, se va face un test de stimulare la metyrapon (vezi cap.67). Hipoglicemia determinată de insuficiența suprarenală se tratează cu hidrocortizon intravenos (100 mg la fiecare 8 ore timp de min. 24 de ore) și administrarea adecvată de glucoză intravenos.

Alte cauze de hipoglicemie

Multe alte situații clinice pot fi asociate cu hipoglicemia. Etiologia hipoglicemiei este de multe ori multifuncțională. Diagnosticul diferențial se face cu: septicemia, șocul, insuficiența cardiacă congestivă, stările de malnutriție gravă inclusiv anorexia nervoasă. La copii, există sindroame metabolice congenitale care pot da hipoglicemie și care persistă la adult dacă individul supraviețuiește; aceste sindroame sunt: bolile de depozit ale glicogenului, deficitul de glucoză-6-fosfatată, galactozemia, intoleranța ereditară la fructoză și deficitul de carnitină. De obicei aceste boli sunt diagnosticate în primul an de viață și pacienții trebuie să primească tratament cronic pe toată durata vieții.

Hipoglicemia alimentară (reactivă)

Hipoglicemia alimentară

Hipoglicemia alimentară apare la pacienții cu intervenții chirurgicale pe tractul digestiv în antecedente: gastrectomie (cel mai frecvent), sau mai rar gastrojejunostomie, piloroplastie sau vagotomie. În aceste cazuri, simptomele de hipoglicemie apar la 30-120 de minute de la ingestia de alimente. Cauza hipoglicemiei pare să fie trecerea rapidă a conținutului gastric în intestin. Acest fapt duce la absorbția rapidă a glucozei cu o stimulare exagerată a secreției de insulină. În plus, secreția de insulină poate fi stimulată și de eliberarea suplimentară a unor hormoni gastrointestinali.

Hipoglicemia idiopatică reactivă. Sindromul idiopatic postprandial

Această formă particulară de hipoglicemie s-a bucurat de o atenție deosebită. În general, a fost greu de dovedit asocierea concomitentă a simptomelor adrenergice şi a hipoglicemiei biochimice. Simptomele biochimice sunt adeseori vagi şi nu sunt ameliorate de alimente. (Dacă sunt ameliorate de mâncare este vorba mai probabil de hipoglicemie adevărată).Unul din motivele care duc la supradiagnosticarea acestei boli este faptul că femeile cu toleranță normală la glucoză pot prezenta scăderea glicemiei < 45 mg/dl în timpul unui test de toleranță la glucoză de 5 ore (ca şi în timpul postului de 72 de ore); aceste valori sunt uneori interpretate greşit ca hipoglicemie, deoarece ele nu sunt însoțite de simptome hipoglicemice. Mai mult ,chiar dacă simptomele apar în timpul unui astfel de test (situație artificial creată), situația nu mai este reproductibilă în ambulator după mesele combinate. Prin urmare, hipoglicemia biochimică poate apare în timpul testelor chiar în condițiile în care pacientul nu prezintă o afecțiune hipoglicemiantă relevantă clinic.

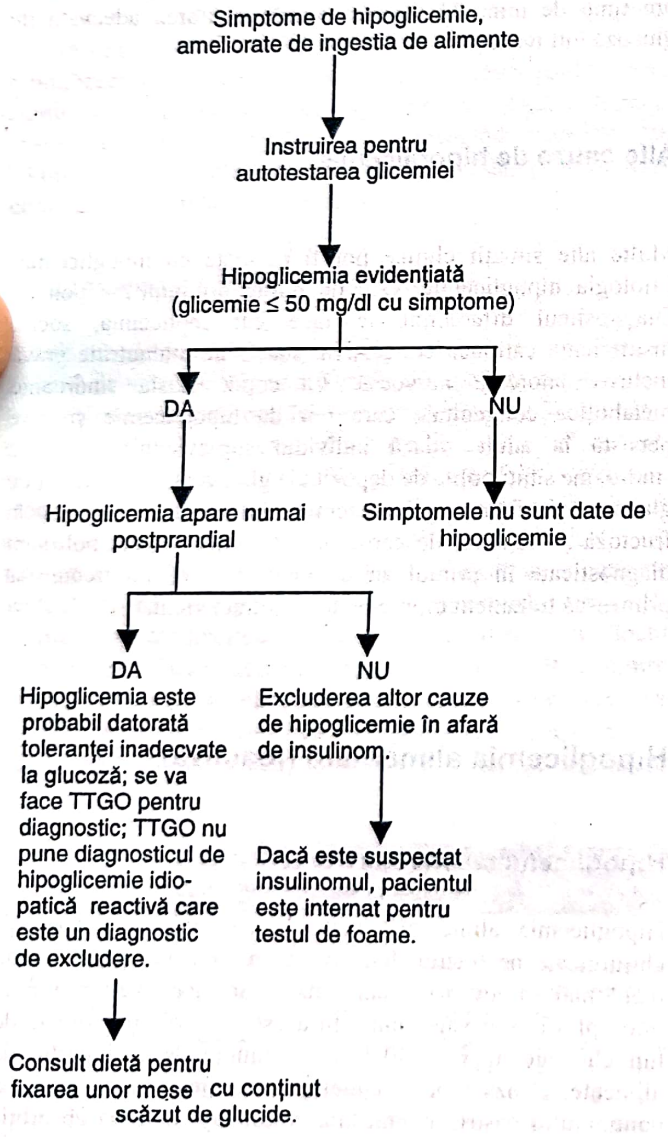


Figura 72 -1

Algoritm de investigare al pacienților cu hipoglicemie

Toleranța inadecvată la glucoză (IGT)

Unii dintre pacienții cu IGT şi diabet "uşor" pot avea hipoglicemii postprandiale. Acestea sunt consecința răspunsului insulinic întârziat la ingestia de alimente, urmat de creşterea producției de insulină care generează hipoglicemia postprandială. Dacă pacientul are factori de risc pentru apariția diabetului de tip II, se efectuează un test de toleranță la glucoză de 2 ore pentru diagnosticul diabetului sau a IGT (nu pentru diagnosticul hipoglicemiei).

ALGORITMUL DIAGNOSTIC PENTRU HIPOGLICEMIE

Evaluarea pacientului pentru prezența hipoglicemiei are la bază documentarea hipoglicemiei reale (Fig.72-1) Pacienții din ambulator pot fi instruiți să-şi monitorizeze nivelul glicemiei şi să-şi verifice nivelul seric al glucozei ori de câte ori au simptome de hipoglicemie. Dacă glicemia este scăzută şi simptomele dispar după ingestia de hidrați de carbon, este foarte probabil că pacientul are într-adevăr hipoglicemie. Dacă hipoglicemia apare postprandial, cauza cea mai probabilă este toleranța inadecvată la glucoză şi în rare cazuri hipoglicemia reactivă ideopatică. Dacă diagnosticul este hipoglicemie reactivă (Fig. 72-1) pacientului i se va prescrie o dietă adecvată menită să amelioreze aceste episoade.

În cazul hipoglicemiei à jeun, cauza cea mai frecventă este o boală organică; cu toate acestea, unele boli (insulinomul sau insuficiența suprarenală) pot prezenta atât hipoglicemie à jeun cât şi postprandială (Tabelul 72-2) Distincția între hipoglicemia à jeun şi cea postprandială se face greu în cazul pacienților spitalizați cu boli grave acute; evaluarea pacientului va începe în acest caz cu boala de bază, medicația prezentă şi modul în care acestea ar putea afecta metabolismul glucidic (Tabelul 72-2).

Când hipoglicemia nu este cauzată de nici o altă afecțiune asociată, evaluarea standard a pacientului este spitalizarea pentru un test de 72 de ore de post. În timpul perioadei de post, pacientul are voie să consume băuturi nealcoolice şi decofeinizate, fără alte alimente (în afară de medicația strict necesară). Tabelul 72-3 descrie procedura standard a testului. Glicemia sanguină va fi măsurată cu un reflectometru la fiecare patru ore; glicemia plasmatică, insulina serică, peptidul C şi nivelul proinsulinei sunt măsurate numai dacă nivelul glicemiei scade sub 50 mg/dl şi pacientul prezintă simptome de hipoglicemie. Testul este încheiat când glicemia (măsurată cu reflectometrul) scade sub 50 mg/dl (< 45 mg/dl în plasmă) şi pacientul are simptome de hipoglicemie, sau au trecut 72 de ore.

La sfârşitul probei se trimit toate probele la laborator, iar pacientul primeşte mâncare. Dintre pacienții cu insulinoame, aproximativ 75% dezvoltă hipoglicemie simptomatică în primele 24 de ore, alți 10 în următoarele 24 de ore şi doar 5% în ultimele 24 de ore. Dificultățile de execuție ale testului constau în scăderea glicemiei sub 50mg/dl fără apariția simptomelor şi când pacientul prezintă simptomatologie

Tabel 72-4 **Interpretarea rezultatelor testului de foame (72 de ore)**

Interpretarea	Glicemia (mg/dl)	Insulina (μU/ml)	Peptid C (nmol/L)	Proinsulină (pmol/L)	Nivelul plasmatic al sulfonilureicelor	IGF II
Normal *	≥40	<6	<0.2	<5	-	-
Insulinom	≤45	≥6	≥0.2	≥5	-	-
Insulină exogenă	≤45	≥6*	<0.2	<5	-	-
Agenți sulfonilureici	≤45	≥6	≥0.2	≥5	+	-
Tumori secretante de IGF - II	≤45	≤6	<0.2	<5	-	+ (↓ IGF-I)

* Insulina normală, peptidul C şi nivelele proinsulinei pot fi mai mari dacă glicemia nu este < 60 mg/dl. (Nivelul insulinei poate fi foarte mare la aceşti pacienți (> 100 μU/ml).

hipoglicemică la valori normale ale glucozei. În primul caz poate fi utilă urmărirea pacientului până când apar simptome hipoglicemice sau glicemia scade < 45mg/dl. În ultimul caz, testul poate continua atât timp cât permite situația clinică, astfel încât atât pacientul cât şi doctorul să se convingă că simptomele acuzate nu sunt asociate cu hipoglicemia. Tabelul 72-4 sintetizează informațiile pe care le poate furniza testul la foame.

TRATAMENT

Hipoglicemia trebuie evaluată în cazul oricărui pacient inconştient iar probele de sânge pentru determinarea glicemiei trebuie recoltate înainte de orice tratament. Tratamentul inițial al unui pacient confuz sau comatos este administrarea intravenoasă a unui bolus de 50 ml glucoză 50% după obținerea unei probe de sânge pentru determinarea glicemiei. Bolus-ul de glucoză va fi urmat de instituirea unei perfuzii cu soluție glucozată 10% într-un ritm care să mențină glucoza plasmatică > 100mg/dl. Când pacientul poate să mănânce, i se va da o dietă cu minim 300 g hidrați de carbon pe zi. În multe situații, mai ales după administrarea de insulină retard sau antidiabetice orale, hipoglicemia durează un timp destul de lung. Prin urmare, supravegherea atentă a pacientului pe o perioadă mai lungă de timp este extrem de importantă pentru prevenirea recidivelor. Tratamentul cronic depinde de cauza hipoglicemiei. Dacă este un proces secundar (cum ar fi consecutiv insuficienței hepatice sau renale, septicemiei), tratamentul afecțiunii de bază va ameliora hipoglicemia. Dacă hipoglicemia e cauzată de un insulinom, tratamentul chirurgical este tratamentul de elecție.

Pentru toate tipurile de hipoglicemie, dieta este "cheia de boltă" a tratamentului. Pacienții vor evita hidrații de carbon simpli sau rafinați. Unii pacienți beneficiază de administrarea frecventă de mici gustări ce conțin mixturi de hidrați de carbon, grăsimi şi proteine. Dacă evitarea dulciurilor rafinate şi creşterea frecvenței meselor nu are efect , pacienții pot beneficia de restricția rației zilnice de glucide la 35-40% din totalul caloriilor necesare.

În cazurile severe, se pot folosi propantelina bromată sau fenitoina. Dacă afecțiunea este determinată de hipoglicemia alimentară, tratamentul prin dietă este de obicei eficient; în cazurile refractare (rare), pot fi utile intervențiile chirurgicale care încetinesc tranzitul intestinal.

BIBLIOGRAFIE

Charles MA, Hofeldt F, Shackelford A, Waldeck N, Dodson LE, Bunker D, Coggins JT, Eichner H: Comparison of oral glucose tolerance tests and mixed meals in patiens with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia. Diabetes 1981; 30:465-470.

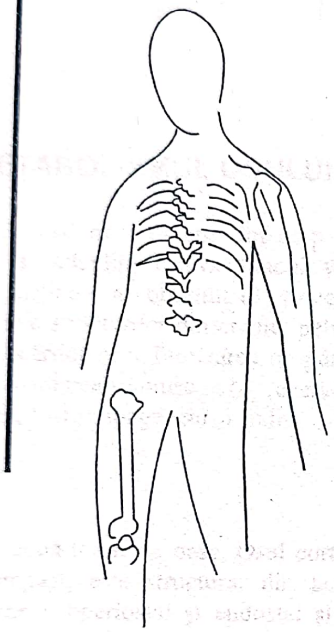
Davidson MB: Hypoglycemia in adults. In Lavin N (ed.): Manual of Endocrinology and Metabolism. Boston, Little Brown & Co, 1994, pp 459-447.

Service FJ: Hypoglycemic disordes, New Engl J Med 1995; 332:1144-1152.

Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ: Functioning insulinoma –incidence, recurrence, and long-term survival of patients: A 60-year study. Mayo Clin Proc 1991; 66:711-719.

Bolile osului şi metabolismul mineral osos

Secțiunea XI



73

Fiziologia osului şi a componentelor sale minerale

STRUCTURA ŞI METABOLISMUL OSULUI

Osul este unul dintre cele mai mari organe din corp. Este perfect proiectat pentru a îndeplini câteva funcţii vitale, incluzând: (1) aparat de susţinere a corpului; (2) protejarea sistemului hematopoietic şi a structurilor din craniu, pelvis şi torace; (3) favorizarea mişcărilor prin furnizarea de pârghii, articulaţii şi puncte de ancorare pentru muşchi; (4) rezervor de ioni esenţiali precum calciu, fosfor, magneziu şi sodiu.

Tipuri de oase

Scheletul este alcătuit din două tipuri de oase. Osul cortical, denumit uneori şi os compact, este structurat din lamele circumferenţiale în straturile subperiostal şi endostal şi din lamele concentrice în jurul unui ax central vascular cu rol nutritiv (cunoscut sub numele de osteon sau sistem haversian) între aceste două suprafeţe (fig. 73-1). Osul cortical reprezintă aproximativ 80% din scheletul adultului şi predomină în diafiza oaselor lungi. Osul trabecular, denumit uneori şi os spongios sau os reticular este structurat în lamele microscopic paralele. Formează un aspect mai deschis decât osul cortical şi predomină în corpii vertebrali, coaste, bazin şi epifizele oaselor lungi. În general, osul compact îndeplineşte funcţiile mecanică şi de protecţie a scheletului, în timp ce osul trabecular îndeplineşte majoritatea funcţiilor metabolice.

Compoziţia osului

Componente celulare

Osul este alcătuit din componente celulare şi noncelulare. Cele trei celule specializate necesare activităţilor metabolice ale osului sunt osteoblaştii, osteoclaştii şi osteocitele. Osteoblaştii sunt derivaţi din celulele stem mezenchimale locale şi au rol de formare a osului. Sunt responsabile de sinteza matricei osoase necalcificate (osteoid) şi de mineralizarea consecutivă a acesteia. Osteoblaştii prezintă receptori atât pentru parathormon (PTH), cât şi pentru estrogeni. PTH şi estrogenii, alături de alţi factori precum factorul de creştere insulin-like-1 şi factorul de transformare a creşterii - β stimulează activitatea osteoblaştilor.

Osteoclaştii sunt celule gigante, multinucleate, derivate probabil din celulele fagocitare mononucleare de origine hematopoietică. Prin producerea unui mediu local acid sub suprafaţa dantelată a celulei (suprafaţa de contact cu osul), osteoclaştii resorb osul mineral şi furnizează un mediu ideal pentru acţiunea enzimelor proteolitice de a degrada matricea osoasă. Osteoclaştii par lipsiţi de receptori pentru PTH. Ca urmare, stimularea osteoclaştilor de către PTH pare indirectă, probabil prin intermediul eliberării de către osteoblaşti a unui factor paracrin neidentificat. Osteoclaştii au, totuşi, receptori pentru calcitonină. Activitatea osteoclaştilor este, de asemenea, stimulată de interleukina-1, prostaglandina E_2 şi factorul de necroză tumorală.

Osteocitele sunt osteoblaşti care au devenit încorporaţi în structura osului şi sunt relativ inactive. Osteocitele comunică între ele şi cu suprafaţa osteoblaştilor prin canaliculi şi pot avea rol în mobilizarea mineralelor din os.

Componente noncelulare

Componentele noncelulare ale osului sunt matricea organică şi matricea anorganică. Din punct de vedere al greutăţii matricea organică reprezintă 30-35 % din masa osoasă, iar matricea anorganică cca. 60-65 %, restul fiind alcătuit din componentele celulare. Colagenul tip I constituie 90% din matricea organică a osului. Alte proteine din os includ cantităţi mici de proteine colagenice şi noncolagenice, dintre care cele mai bine reprezentate sunt osteonectina, osteocalcina, osteopontina, fibronectina, trombospondina, sialoproteina osoasă, proteoglicanii şi proteinele serice. Matricea anorganică a osului este alcătuită în majoritate din hidroxiapatită, un mineral cu structura $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Cristalele sale sunt dispuse în lungul fibrilelor de colagen şi în glicoproteine şi proteoglicani (substanţa fundamentală) printre fibrilele de colagen. Restul componentelor anorganice ale osului sunt alcătuite din alţi fosfaţi de calciu şi urme de minerale.

METABOLISMUL CALCIULUI

La un adult normal, calciul total din organism reprezintă 1-2 kg. 99% din calciul total al organismului este dispus în schelet, 1% în lichidul extracelular şi 0,1% în citosol.

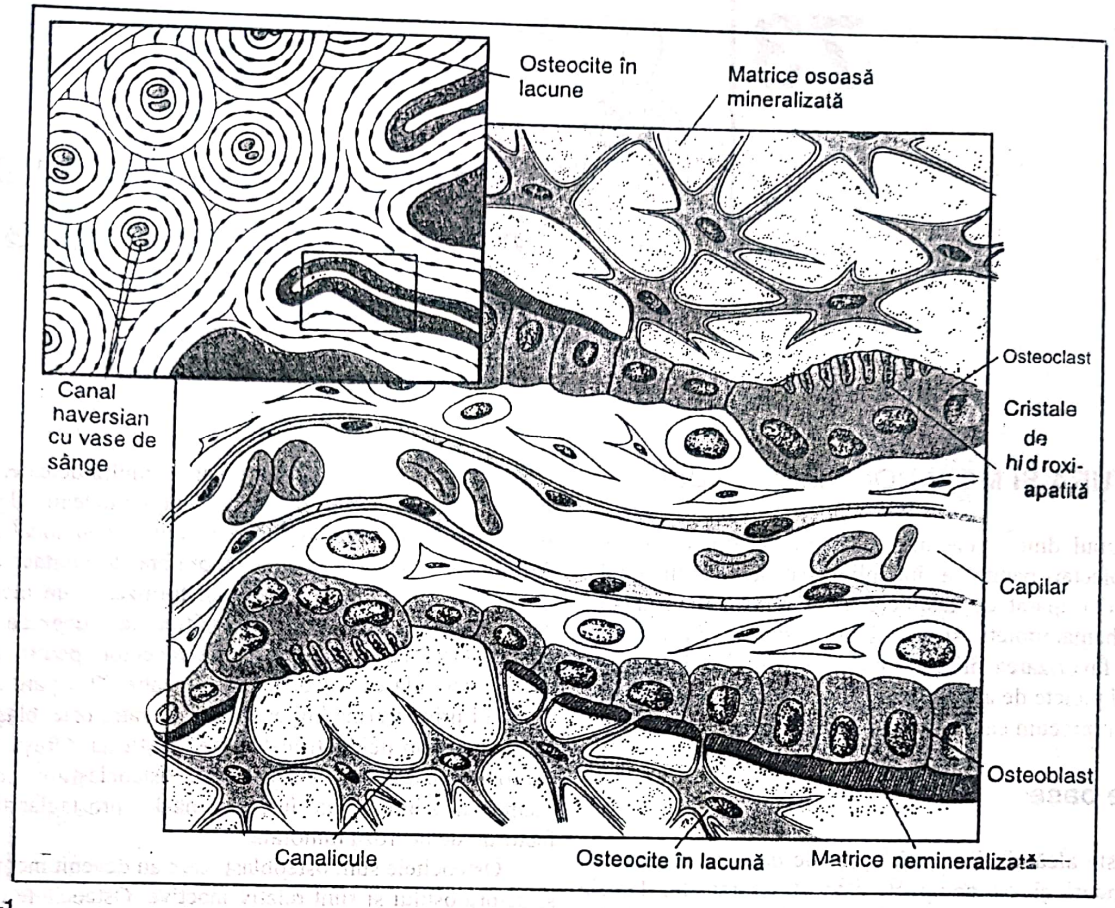


Figura 73-1

Remodelarea osoasă cea mai activă are loc în jurul canalelor haversiene prin care trec capilarele. În aceste zone există cea mai mare densitate de osteoclaşti şi osteoblaşti în toate stadiile de dezvoltare. Desenul la scară mai mare arată stratul sinciţial al osteoblaştilor conectaţi prin canalicule cu osteocitele lacunare, strat prin care se realizează schimburile între lichidul interstiţial osos modificat şi lichidul extracelular sistemic (ECF). (Reprodus cu permisiune după Levine MM, Kleeman CR: Hypercalcemia: Pathophysiology and treatment. Hospital Practice 1987; 22(7):93. 1987, The Mc Graw-Hill Companies. Ilustrat de Robert Margulies).

Calciul are două importante roluri fiziologice. În os sărurile de calciu sunt esenţiale pentru menţinerea integrităţii structurale a scheletului. În lichidul extracelular şi în citosol, calciul este esenţial pentru variate procese celulare. Calciul acţionează, de asemenea, ca un mesager secund intracelular pentru mulţi hormoni, factori paracrini şi neurotransmiţători.

Calciul extracelular

Calciul circulă în plasmă sub trei forme (Fig.73-2): (1)calciu ionizat (aproximativ 50%), (2) calciu legat de proteine (aproximativ 40%) şi (3) complexe ale calciului, în principal cu bicarbonat, citrat şi fosfat (cca. 10%). Fracţiunea liberă sau ionizată a calciului sanguin este cea mai importantă din punct de vedere fiziologic. Albumina este principala proteină care realizează legarea calciului, restul suportului proteic fiind furnizat de globuline. Acidoza reduce legarea calciului de albumină crescând astfel calciul ionizat, în timp ce alcaloza are efect invers. Modificările concentraţiei albuminei din sânge afectează determinarea calciului sanguin total. O formulă des folosită pentru estimarea calciului sanguin total în situaţiile cu modificarea proteinemiei este concentraţia calciului total corectată (mg/dl) = concentraţia calciului total măsurată (mg/dl) + 0,8 x [4-concentraţia albuminei măsurată(g/dl)].

Deoarece această formulă este o aproximare grosieră, măsurarea directă a calciului ionizat este utilă mai ales la bolnavii în stare critică, bolnavii cu dezechilibre acidobazice şi la cei cu hipoalbuminemie.

Calciul intracelular

Concentraţia normală a calciului citosolic este circa 1/10000 din nivelul extracelular. Această concentraţie redusă este menţinută de un sistem de transport activ prin pompe ionice situate în membrana celulară, membrana internă a mitocondriei, reticulul sarcoplasmatic şi reticulul endoplasmatic.

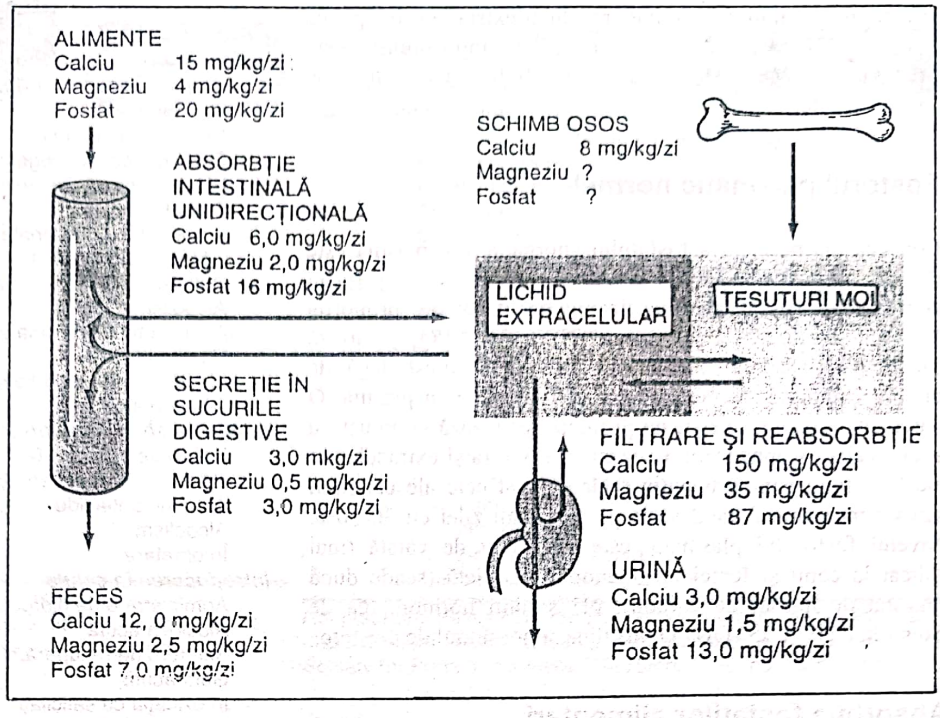


Figura 73-2

Circulaţia mineralelor în organismul adult (modificat după Aurbach GD, Marx SJ. Spiegel AM: Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. În Wilson JD, Foster DW (eds). Williams Textbook of Endocrinology ed a 7-a, Philadelphia, WB Saunders, 1985, p.1144).

Echilibrul calciului

Nivelul calciului ionizat din lichidul extracelular este menţinut homeostatic de echilibrul între formarea osului, distrugerea osului, absorbţia calciului şi excreţia calciului. Principalele sedii ale reglării bilanţului calciului sunt osul, rinichiul şi tractul gastrointestinal sub controlul PTH, 1,25-$(OH)_2D$ şi al altor factori.

Absorbţia calciului

Aportul alimentar normal de calciu la adulţii sănătoşi este variabil. Dieta medie a unui adult din SUA conţine aproximativ 400-1000 mg de calciu, în majoritate derivat din produsele lactate. Proporţia calciului absorbit este variabilă între 25-70% din calciul ingerat. În medie, un adult are nevoie de un aport zilnic de calciu mai mare de 400 mg pentru a echilibra pierderile obligatorii prin urină, fecale şi transpiraţie. Când aportul alimentar depăşeşte 1g/zi, absorbţia intestinală netă a calciului tinde să crească mai puţin gradat în relaţie cu cantitatea ingerată decât la un aport mai redus. Absorbţia calciului are loc, în principal, în duoden şi jejun printr-un proces activ împotriva gradientului electrochimic. Determinantul principal al absorbţiei intestinale a calciului este 1,25-$(OH)_2D$. Absorbţia calciului este, de asemenea, influenţată de aportul alimentar (la ingestie scăzută de calciu absorbţia fracţionată a calciului este mai mare decât la un aport alimentar crescut), vârsta (absorbţia calciului scade cu înaintarea în vârstă) şi condiţiile medicale asociate, cum ar fi malabsorbţia intestinală şi hipercalciuria idiopatică absorptivă.

Excreţia calciului

Calciul se pierde prin urină, fecale şi, în mică măsură, prin transpiraţie. Calciul eliminat prin fecale este reprezentat de fracţiunea din calciul ingerat care nu a fost absorbită intestinal, precum şi de calciul secretat în sucurile digestive: biliar, pancreatic şi gastric. Calciul din aceste lichide intestinale care nu este reabsorbit poartă denumirea de "calciu fecal endogen" şi reprezintă 60-150mg/zi din calciul fecal.

Excreţia renală este cea de a doua cale principală de eliminare a calciului. La nivel glomerular este filtrată zilnic o cantitate de calciu de aproximativ 7-10 g, din care 98% este, în mod normal, reabsorbită. Sediul major al reabsorbţiei calciului este tubul contort proximal şi ansa Henle. Cantitatea de calciu excretată în mod normal prin urină variază larg, între 50-300 mg/zi, ocazional putând atinge 400mg/zi. Reabsorbţia renală tubulară a calciului este favorizată de PTH, fosfat, alcaloza metabolică, diuretice tiazidice şi creşterea reabsorbţiei de sodiu. Clearance-ul renal al calciului este crescut sub acţiunea acidozei metabolice, hipermagneziemiei, diureticelor de ansă, diurezei saline, aportului alimentar crescut de proteine, etanolului, depleţiei severe de fosfat şi deficitului de PTH.

METABOLISMUL FOSFORULUI

Fosforul este necesar pentru diverse funcţii metabolice şi structurale. La adult, fosforul reprezintă circa 10-13g/kg corp din care 80-85% este repartizat în schelet şi 10% în spaţiul intracelular.

În schelet, fosforul se găseşte mai ales sub formă de cristale de hidroxiapatită, care sunt esenţiale pentru rezistenţa

structurală a osului. Fosforul extracelular există în principal ca ioni de fosfat anorganic. Fosfatul intracelular este predominant legat, sau se găsește sub formă de esteri de fosfat organic.

Fosforul plasmatic normal

Concentrația normală a fosfatului anorganic din plasma este de 0,8-1,4mmol/L (2,5-4,5 mg/dl). Aceasta este exprimată convențional drept fosfor elementar, deoarece proporția fosforului în diferitele sale forme ($H_2PO_4^-$ și HPO_4^{2-}) variază funcție de pH. Spre deosebire de calciu, fosforul este legat de proteine numai 15%, restul de 85% fiind liber în plasmă. O parte din fosforul nelegat de proteine realizează compuși cu sodiu, calciu și magneziu. Concentrațiile intra și extracelulare ale fosforului sunt mai puțin reglate decât cele ale calciului sau magneziului, putând varia pe parcursul zilei cu 30-50%. Nivelul fosforului plasmatic este influențat de vârstă (mai ridicat la copii și femei postmenopauză), dietă (scade după ingestia de hidrați de carbon), pH și unii hormoni, ca de exemplu PTH, 1,25-$(OH)_2$D, insulina și hormonul de creștere.

Absorbția fosfaților alimentari

Dieta obișnuită din SUA conține aproximativ 600-1600 mg fosfor/zi, din care 60-80% este absorbit prin transport pasiv legat de concentrația fosforului intraluminal și prin transport activ stimulat de 1,25-$(OH)_2$D. Absorbția fosforului este direct proporțională cu aportul alimentar. Deficitul de fosfor este rareori datorat reducerii aportului alimentar sau unui defect de absorbție, cu excepția alcoolicilor sau persoanelor care utilizează doze mari de antiacide pe bază de hidroxid de aluminiu care leagă fosfatul și îi împiedică absorbția .

Excreția fosfatului

Majoritatea fosfatului plasmatic este filtrat glomerular, după care 80-90% este reabsorbit activ, în majoritate la nivelul tubului contort proximal. La adulții normali excreția urinară a fosfatului este direct corelată cu aportul alimentar de fosfat. Reabsorbția tubulară proximală a fosfatului crește în situațiile cu deficit de fosfor, hipoparatiroidism, hipovolemie, hipocalcemie și sub acțiunea hormonului de creștere. Excreția urinară de fosfat este favorizată de PTH, proteina legată de PTH, încărcarea cu fosfat, expansiunea volemică, hipercalcemia, acidoza sistemică, hipopotasemie, hipomagneziemie, glucocorticoizi, calcitonina, inhibitorii anhidrazei carbonice, tiazide și furosemid.

Hipofosfatemia

Cauzele de hipofosfatemie sunt prezentate în Tabelul 73-1.

TABELUL 73- 1 Cauze de hipofosfatemie

Creșterea pierderilor urinare
Hiperparatiroidism
Hipercalcemie în boli neoplazice
Osteomalacia oncogenică
Hipervolemia
Diabet zaharat
Defecte tubulare renale dobândite (hipokaliemie, hipomagneziemie)
Rahitism vitamino-D-rezistent, transmis X-linkat
Alcoolism
Acidoze tubulare renale
Hipotiroidism
Medicamente: diuretice, glucocorticoizi, calcitonina, bicarbonat.
Scăderea absorbției intestinale
Deficit de vitamină D
Sindrom de malabsorbție
Abuz de antiacide
Alcoolism
Înfometare
Introducerea în celule
Administrare de hidrocarbonate
Alcaloza acută
Sindrom de recuperare nutrițională
Guta acută
Intoxicația cu salicilați
Bacteriemia cu germeni Gram-negativ
Posthipotermia

Adaptat după Favus MJ (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Kelseyville, CA, American Society for Bone and Mineral Research, 1990; cu permisiune.

Hipofosfatemia nu indică neapărat o depleție a fosfatului anorganic total din organism, deoarece numai 1% din fosfatul total se găsește în sectorul lichidian extracelular. Invers, poate exista o depleție severă de fosfați deși nivelul fosfatului anorganic din ser este normal. Patogeneza și diagnosticul diferențial al hipofosfatemiei sunt discutate în Capitolul 75.

De obicei, simptomele hipofosfatemiei apar numai la valori ale fosfatului anorganic seric de sub 1mg/dl. Consecințele acute sunt prezentate în Tabelul 73-2. Depleția de fosfat este asociată cu reducerea 2,3-difosfogliceratului eritrocitar (2,3-DPG). Deoarece această moleculă stimulează, în mod normal, disocierea oxigenului de hemoglobină, depleția de fosfat poate afecta oxigenarea tisulară. În deficitul sever de fosfat (fosfatemie < 1mg/dl), integritatea membranei eritrocitare poate fi compromisă, având ca rezultat anemie hemolitică și disfuncția leucocitelor și trombocitelor. La nivel muscular, depleția de fosfați poate produce mialgii, slăbiciune musculară și conduce la rabdomioliză. Efectele depleției de fosfați asupra rinichilor sunt creșterea excreției urinare de calciu, bicarbonat și magneziu și creșterea sintezei 1,25-$(OH)_2$D. Afectarea sistemului nervos central variază de la iritabilitate, fatigabilitate și slăbiciune la encefalopatie și comă. Consecințele pe termen lung ale depleției de fosfați includ osteomalacia și rahitismul (vezi Capitolul 75).

Anomaliile metabolice asociate cu depleție de fosfați sunt rapid reversibile prin corectarea bolii de bază sau prin suplimentare terapeutică de fosfați, deși anomaliile osoase pot necesita luni sau ani de tratament substitutiv.

TABELUL 73- 2 Consecinţele hipofosfatemiei severe

Acute
- Hematologice
  - Disfuncţie eritrocitară şi hemoliză
  - Disfuncţie leucocitară
  - Disfuncţie trombocitară
- Musculare
  - Slăbiciune musculară
  - Rabdomioliză
  - Disfuncţie miocardică
- Renale
  - Creşterea activităţii 1α -hidroxilazei vitaminei D
  - Creşterea excreţiei de calciu, bicarbonat şi magneziu
  - Acidoză metabolică
- Reducerea formării de 2,3 - DPG cu scăderea oxigenării tisulare
- Disfuncţia sistemului nervos central

Cronice
- Osteomalacie sau rahitism

Revizuit după Smith LH Jr.: Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. În Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 1137.

TABELUL 73- 3 Cauze de hiperfosfatemie

Scăderea excreţiei renale de fosfaţi
- Insuficienţa renală (acută sau cronică)
- Hipoparatiroidism
- Pseudohipoparatiroidism
- Acromegalie
- Etidronat
- Calcinoza tumorală

Creşterea intrării de fosfaţi în lichidul extracelular
- Administrarea excesivă de fosfaţi (intravenos, oral sau pe cale rectală)
- Transmineralizare
  - Rabdomioliză
  - Liza tumorală acută
  - Anemie hemolitică
  - Acidoză
  - Stări hipercatabolice
  - Infecţii
  - Hipertermie
  - Hepatită fulminantă
- Intoxicaţie cu vitamină D

Adaptat după Favus MJ (ed): Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Kelseyville, CA, American Society for Bone and Mineral Research, 1990; cu permisiune.

Laptele este o excelentă sursă de fosfor, conţinând circa 1000mg/L. Alternativ, se pot administra comprimate de fosfat de sodiu sau potasiu (un comprimat conţine 250 mg fosfat anorganic) în doză de până la 3g/zi, fracţionat. Diareea este o reacţie adversă obişnuită a terapiei orale cu fosfaţi. În situaţii rare, precum cazurile cu anomalii neurologice, hemoliză sau rabdomioliză, poate fi indicată administrarea de fosfat pe cale intravenoasă.

Hiperfosfatemia

Cauzele de hiperfosfatemie sunt prezentate în Tabelul 73-3. Cauze mai frecvente de hiperfosfatemie sunt insuficienţa renală (acută sau cronică), hipoparatiroidism, acromegalie, rabdomioliză, liza tumorală acută, anemie hemolitică, intoxicaţie cu vitamină D şi administrare de etidronat sodic. La copii, în perioada de creştere, fosfatul anorganic seric este în mod normal mai ridicat decât valorile înregistrate la adulţi. În insuficienţa renală cronică fosfatemia este menţinută în limite normale prin reducerea reabsorbţiei tubulare de fosfat până când rata de filtrare glomerulară scade sub 20-25 ml/min. Cele mai importante efecte acute ale hiperfosfatemiei sunt hipocalcemia şi tetania (vezi capitolul 74). Hiperfosfatemia reduce acut nivelul calciului seric prin formarea de complexe cu calciul, iar cronic prin inhibarea activităţii 1α -hidroxilazei renale, diminuând astfel sinteza 1,25 -$(OH)_2$D.

Aceasta agravează hipocalcemia atât prin alterarea absorbţiei intestinale a calciului, cât şi prin inducerea unei stări de rezistenţă a scheletului la acţiunea PTH. Hiperfosfatemia acută sau cronică poate produce calcificări metastatice, mai ales la bolnavi cu valori normale sau crescute ale calcemiei. Tratamentul hiperfosfatemiei implică restrângerea aportului alimentar de fosfaţi şi administrarea de chelatori de fosfaţi, precum hidroxidul de aluminiu sau carbonatul de calciu. Datorită riscului de intoxicaţie cu aluminiu, în cazul administrării prelungite a compuşilor de aluminiu, se consideră că sărurile de calciu reprezintă terapia de primă linie pentru hiperfosfatemia cronică din insuficienţa renală.

METABOLISMUL MAGNEZIULUI

La adult, magneziul reprezintă circa 0,35g/kg corp. Ceva mai mult de jumătate din magneziul total din organism se găseşte în os, iar restul este repartizat în majoritate în sectorul intracelular. După potasiu, magneziul este cel de al doilea cation intracelular din punct de vedere al cantităţii şi este cel mai abundent cation divalent intracelular. Aproximativ 60% din magneziul intracelular este conţinut în mitocondrii şi numai 5-10% este liber în citosol. Magneziul are un important rol structural în cristalele osului şi este cofactor în multiple reacţii enzimatice vitale.

Un adult normal necesită un aport zilnic de magneziu de circa 0,15-0,18 mmol/kg pentru a menţine un bilanţ pozitiv al magneziului. Dieta medie conţine cca. 7-30 mmol (168-720mg)/zi, derivat mai ales din carne şi vegetale verzi. Aproximativ 40% din magneziul ingerat este absorbit intestinal, proporţia variind în funcţie de aportul alimentar. Metabolismul magneziului prezintă unele interacţiuni cu cel al calciului: (1) aceşti cationi intră în competiţie pentru reabsorbţia tubulară renală şi pentru absorbţia intestinală; (2) sunt antagonişti fiziologici în sistemul nervos central; (3) magneziul este necesar pentru eliberarea PTH şi pentru acţiunea acestui hormon asupra ţesuturilor ţintă.

Echilibrul magneziului este, de obicei, apreciat prin concentraţia sa serică, deşi aceasta nu corespunde fidel concentraţiei tisulare. În plasmă magneziul circulant are o concentraţie de 0,75-1,05 mmol/L (1,8-2,5mg/dl), din care cca. 30% este legat de proteine şi restul este ionizat.

Rezervele de magneziu din organism pot fi mai fidel apreciate prin măsurarea excreției urinare bazale de magneziu sau a procentului de magneziu eliminat urinar după încărcare intravenoasă (test Thoren). Reținerea a peste 25-50% este indicatoare a unor depozite deficitare de magneziu.

Rinichiul este sediul principal al excreției magneziului, în fecale eliminându-se sub 2% din magneziul endogen. Circa 2-10% din magneziul filtrat glomerular este excretat în urină, în mod normal; restul este reabsorbit în segmentul gros al ansei Henle ascendente. Excreția urinară de magneziu crește în situațiile de inhibare a reabsorbției tubulare proximale sub acțiunea diureticelor osmotice sau a expansiunii volemice. Unele medicamente, mai ales furosemidul și cisplatinul, inhibă reabsorbția magneziului în ansa Henle. PTH și aldosteronul reduc reabsorbția renală a magneziului. Dacă aportul alimentar de magneziu este redus, pierderea urinară poate să scadă sub 1mEq/zi.

Hipomagneziemia

Deficitul de magneziu apare, de obicei, în asociere cu anomalii nutriționale și metabolice mai generalizate. Poate fi datorat reducerii absorbției, creșterii pierderilor renale sau intestinale, sau redistribuției magneziului. Cele mai frecvente cauze de hipomagneziemie sunt prezentate în Tabelul 73-4. Clinic, deficitul de magneziu este mai des întâlnit la alcoolici (aport alimentar scăzut, vărsături, scăderea absorbției și/sau creșterea eliminării urinare), diabetici, bolnavi cu malabsorbție și în timpul terapiei intravenoase prelungite cu lichide. Depleția semnificativă de magneziu poate produce una sau toate anomaliile prezentate în Tabelul 73-5, majoritatea acestora fiind nespecifice. Cele mai frecvente manifestări clinice ale hipomagneziemiei au drept cauză hipocalcemia asociată (datorată interacțiunii cu secreția și acțiunea PTH) și hipopotasemia (datorată incapacității rinichiului de a reține potasiul). Alte manifestări clinice ale hipomagneziemiei includ hiperexcitabilitate neuromusculară și anomalii electrocardiografice precum prelungirea intervalelor PR și QT sau aritmii.

Tratamentul deficitului de magneziu este rareori o urgență. O schemă obișnuită este administrarea intramusculară a câte 2g $MgSO_4$ (16mEq Mg) din soluția 50% la fiecare 8 ore. Deoarece injecțiile intramusculare sunt dureroase, administrarea poate fi făcută prin perfuzie intravenoasă continuă 48 mEq/zi, preferabil sub formă de $MgCl_2$ pentru a evita legarea calciului de către sulfat. Indiferent de schema utilizată se obține normalizarea magneziemiei sau o valoare ușor crescută a acesteia. Totuși, întrucât nivelul seric normal nu reflectă refacerea depozitelor organismului, tratamentul trebuie continuat pentru câteva zile, timp în care anomaliile asociate precum hipocalcemia și hipokaliemia se vor corecta fără intervenție terapeutică specifică. La bolnavii cu pierderi cronice de magneziu, poate fi administrat oxid de magneziu pe cale orală în doză de 300mg/zi magneziu elemental, în prize fracționate. Reacția adversă obișnuită a terapiei orale de substituție cu magneziu este diareea. Administrarea de magneziu la bolnavii cu insuficiență renală trebuie făcută cu prudență pentru a evita riscul hipermagneziemiei. La acești bolnavi, utilizarea excesivă de antiacide și laxative cu magneziu, sau administrarea

TABELUL 73- 4 Cauze de hipomagneziemie

Scăderea absorbției	
	Aport alimentar sărac
	Sindroame de malabsorbție
	Rezecție întinsă de intestin
	Efectul etanolului asupra absorbției
Creșterea pierderilor intestinale	
	Diaree acută sau cronică
	Fistule intestinale și biliare
	Vărsături sau aspirație nazogastrică
Creșterea pierderilor renale	
	Tratament lichidian intravenos prelungit
	Boli renale cronice (tubulare, glomerulare, interstițiale)
	Diureza osmotică
	Diabet zaharat
	Hipercalcemie
	Deficit de fosfat
	Acidoză metabolică
	Hiperaldosteronism primitiv
	Medicamente
	Diuretice (furosemid, acid etacrinic)
	Aminoglicozide
	Cisplatin
	Ciclosporina
	Amfotericina B
	Etanol
Redistribuție internă	
	Pancreatita acută
	"Sindromul osului flămând"

Revizuit după Smith LH Jr: Disorders of magnesium metabolism. În Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC(ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 1139.

Hipermagneziemia

Hipermagneziemia apare aproape întotdeauna în condiții de insuficiență renală.

TABELUL 73- 5 Consecințele deficitului de magneziu

Neuromusculare	
	Letargie, slăbiciune, fatigabilitate, reducerea proceselor mentale
	Iritabilitate neuromusculară (parțial datorată hipocalcemiei asociate)
Gastrointestinale	
	Anorexie, greață, vărsături
	Ileus paralitic
Cardiovasculare	
	Prelungirea intervalelor PR și QT
	Tahiaritmii
	Creșterea sensibilității la digitalice
Metabolice	
	Hipocalcemie (datorită scăderii secreției și acțiunii PTH)
	Hipopotasemie (datorită pierderii renale de potasiu)

Revizuit după Smith LH Jr: Disorders of magnesium metabolism. În Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC(ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 1139.

hipermagneziemie. Magneziul face parte din terapia standard a preeclampsiei şi poate provoca intoxicaţie atât la mamă, cât şi la nou-născut. Creşteri moderate ale nivelului magneziului seric sunt observate în hipercalcemia hipocalciurică familială, după ingestia de litiu şi în hipovolemie.

Simptomele neuromusculare reprezintă forma obişnuită de prezentare a hipermagneziemiei. Somnolenţa apare la concentraţii serice de 3mEq/L; reflexele osteotendinoase dispar la valori de 4-7 mEq/L, iar depresia respiratorie şi apneea se instalează la concentraţii mai ridicate. Hipermagneziemia moderată poate conduce la hipotensiune arterială. La concentraţii peste 5mEq/L apar anomalii electrocardiografice precum prelungirea intervalelor PR şi QT, creşterea duratei complexului QRS, iar la nivele foarte ridicate - peste 15mEq/L - bolnavii pot prezenta bloc complet sau oprire cardiacă. În majoritatea cazurilor, singurul tratament necesar este întreruperea administrării de magneziu. La bolnavii cu insuficienţă renală, dializa cu un dializant cu magneziu redus permite scăderea magneziemiei. În urgenţe se administrează calciu intravenos în doză de 100-200mg în 5-10 minute, pentru a antagoniza efectele toxice ale magneziului.

VITAMINA D

Din punct de vedere al disponibilităţii, metabolismului şi mecanismului de acţiune, vitamina D este mai degrabă un hormon steroid decât o vitamină. Deşi există un necesar dietetic de vitamine, nici o sursă alimentară de vitamină D nu este necesară dacă expunerea la soare este suficientă. Ca şi alţi hormoni steroizi, vitamina D parcurge câteva transformări chimice pentru a se sintetiza forma biologic-activă. Mecanismul de reglare a sintezei renale de $1,25\text{-}(OH)_2$ vitamina D este caracteristic pentru hormoni. În final, ca şi alţi hormoni steroizi, vitamina D îşi exercită efectele asupra ţesuturilor ţintă prin legare de receptori specifici cu înaltă afinitate.

Sinteza vitaminei D (Fig.73-3)

Forma activă a vitaminei D este sintetizată în trei etape secvenţiale la nivelul pielii, ficatului şi rinichilor. În piele, lumina ultravioletă converteşte 7-dehidrocolesterolul în previtamina D3, care este apoi lent transformată pe cale nonenzimatică în vitamina D3 (colecalciferol). Vitamina D3 este transportată la ficat legată de o proteină specifică de legare a vitaminei D (DBP). La nivel hepatic, este hidroxilată enzimatic în 25-hidroxivitamină D (calcifidiol sau 25-OH-D). Această treaptă de activare, catalizată de sistemul oxidant al citocrom P-450 hepatocitar, nu este strict reglată homeostatic. Deşi 25-OH-D are activitate biologică redusă, nivelul său circulant oferă un bun indicator al biodisponibilităţii vitaminei D pentru că are un timp de înjumătăţire plasmatic lung (2 săptămâni). Apoi, 25-OH-D, legată de DBP, este transportată la rinichi şi în alte organe, unde este hidroxilată fie în poziţia 1 cu formarea 1,25- dihidroxicolecalciferolului (calcitriol sau $1,25[OH]_2D$), forma cea mai activă biologic a vitaminei D, fie

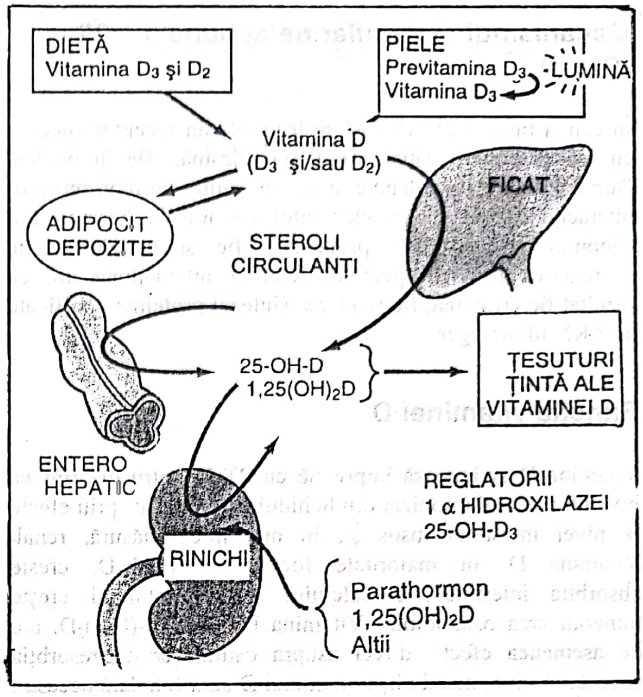


Figura 73-3

Sistemul endocrin al vitaminei D. Vitamina D_2 (din dietă)şi vitamina D_3 (din dietă sau din conversia 7- dehidrocolesterolului în piele) sunt hidroxilate progresiv în ficat şi rinichi până la $1,25\text{-}(OH)_2D$ (calcitriol). (După Marx SJ: Mineral and bone homeostasis. În Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 1402.

în alte poziţii cu producerea unei varietăţi de alţi steroizi.

1α -hidroxilarea renală este sub un strict control metabolic şi creşte sub acţiunea PTH, hipofosfatemiei, hipocalcemiei, hormonului de creştere, insulinei, estrogenilor, prolactinei şi nivelelor scăzute de $1,25\text{-}(OH)_2D$. Invers, sinteza renală a $1,25\text{-}(OH)_2D$ este redusă de către hipercalcemie, hiperfosfatemie, nivelul ridicat al $1,25(OH)_2D$, hipoparatiroidism, boala renală severă şi la majoritatea pacienţilor vârstnici.

Absorbţia vitaminei D

Sursa alimentară de vitamină D este fie vitamina D_2 (ergocalciferol) formată din iradierea ergosterolului (sterol vegetal), fie vitamina D_3. Ergocalciferolul diferă de colecalciferol în structura lanţului său lateral, dar are potenţă egală, suferă aceleaşi biotransformări şi este măsurat prin aceleaşi tehnici uzuale de legare competitivă de proteine.

Deşi necesarul dietetic minim de vitamină D este dificil de stabilit, se sugerează un aport alimentar zilnic pentru adulţii din SUA de 10 μg (400 Unităţi Internaţionale) de vitamină D_2 sau vitamină D_3. Deoarece este o vitamină liposolubilă, malabsorbţia cronică pentru grăsimi în condiţiile expunerii insuficiente la lumina ultravioletă poate conduce la hipovitaminoza D.

Mecanismul molecular de acțiune a 1,25-$(OH)_2D$

În celula țintă, 1,25-$(OH)_2D$ se leagă de un receptor specific cu înaltă afinitate situat fie în citoplasmă,, fie în nucleu. Domeniul ADN de legare a complexului hormon-receptor interacționează apoi cu elementul sensibil la hormon din genomul celulei țintă, producând fie suprareglarea, fie subreglarea genei respective. Această interacțiune are ca rezultat fie creșterea, fie scăderea sintezei proteinei codificate de ARN-ul mesager.

Funcția vitaminei D

Vitamina D acționează împreună cu PTH pentru menținerea nivelului calciului ionizat din lichidul extracelular prin efecte la nivel intestinal, osos și, în mai mică măsură, renal. Vitamina D, în majoritate forma 1,25-$(OH)_2D$, crește absorbția intestinală a calciului și fosfatului și crește mineralizarea osteoidului. Vitamina D, ca 1,25-$(OH)_2D$, are de asemenea efect direct asupra osului: crește resorbția osoasă. In vivo, metaboliții vitaminei D sunt totodată necesari pentru formarea normală a osului. Vitamina D poate crește reabsorbția renală tubulară a calciului. Vitamina D poate juca un rol important în diferențierea și proliferarea celulară, ca de exemplu diferențierea celulelor hematopoietice din linia monocito-macrofagică în osteoclaști și poate avea rol important în funcția imună.

Diagnosticul deficitului vitaminei D

Deficitul vitaminei D este, în general, indicat de un nivel seric scăzut al 25- OH-D. La mulți pacienți cu nivel redus de 25-OH-D, concentrația serică a 1,25-$(OH)_2D$ este normală sau crescută, mai ales dacă nivelul PTH seric este crescut. Alte modificări care susțin diagnosticul deficitului de vitamină D includ hipocalcemia ușoară, hipofosfatemia, hiperparatiroidismul secundar și excreția urinară scăzută a calciului. Secreția deficitară a 1,25-$(OH)_2D$ este întâlnită mai des la bolnavi cu boală renală severă, dar apare și în caz de hipoparatiroidism sau de defecte ereditare sau dobândite ale 1α - hidroxilazei 25-hidroxivitaminei D (vezi Capitol 75).

Hipervitaminoza D

Hipervitaminoza D apare din ingestia exagerată a vitaminei D sau a unui metabolit al său, sau din conversia anormală a 25-OH-D în 1,25-$(OH)_2D$ în sedii care nu sunt supuse reglării metabolice. Prima situație se produce, de obicei, în timpul tratamentului pentru hipocalcemie, osteomalacie sau osteoporoză. Cea de a doua, este întâlnită în boli granulomatoase precum sarcoidoza și tuberculoza, sau în unele limfoame cu celule T în care 1α -hidroxilaza este exprimată patologic în țesutul anormal. Din punct de vedere clinic, hipervitaminoza D prezintă hipercalcemie și/sau calcificări metastatice. Hipercalcemia este datorată nu numai efectului vitaminei D asupra absorbției intestinale, ci și acțiunilor sale osteolitice. La orice nivel al hipercalcemiei, bolnavii intoxicați cu vitamină D sunt mai predispuși la calcificări metastatice decât bolnavii cu hiperparatiroidism sau hipercal-cemie umorală din neoplazii, deoarece nivelul fosfatului seric anorganic este mai ridicat. Intoxicația cu vitamină D produsă prin ingerarea ergocalciferolului poate persista câteva săptămâni, în timp ce efectele intoxicației cu calcitriol se remit, de obicei, în câteva zile. Tratamentul intoxicației cu vitamină D constă în întreruperea administrării vitaminei D și, la unii pacienți, tratamentul obișnuit al hipercalcemiei acute (vezi Capitol 74), sau utilizarea corticosteroizilor.

Hipovitaminoza D

Tabloul clinic al hipovitaminozei D este cel al hipocalcemiei (vezi Capitol 74), osteomalaciei (vezi Capitol 75) sau rahitismului (vezi Capitol 75).

CALCITONINA

Calcitonina este un peptid cu 32 aminoacizi secretat de către celulele parafoliculare C ale glandei tiroide. Secreția sa este reglată acut de concentrația serică a calciului (atunci când calcemia crește, secreția calcitoninei este stimulată) și cronic de către sex și, probabil, vârstă (femeile tind să aibă un nivel mai redus al calcitoninei decât bărbații și unele studii au raportat declinul progresiv al nivelului calcitoninei, paralel cu înaintarea în vârsta). Principalul efect biologic al calcitoninei este inhibarea resorbției osoase osteoclastice. La concentrații suprafiziologice apar calciurie, fosfaturie și analgezie.

Hipocalcitoninemia

Pacienții cu deficit de calcitonină nu au anomalii recunoscute. Bolnavii care au suferit o tiroidectomie totală nu necesită substituția calcitoninei și nu au o incidență crescută a osteoporozei.

Hipercalcitoninemia

Concentrații serice crescute ale calcitoninei apar la bolnavi cu carcinom medular al glandei tiroide, o neoplazie a celulelor C producătoare de calcitonină. În ciuda nivelului ridicat de calcitonină, aceștI pacienți nu au nici o boală osoasă asociată sau anomalii ale metabolismului calciului și fosfatului anorganic. Stadiile precoce ale bolii pot fi detectate prin măsurarea răspunsului calcitoninei la administrarea pentagastrinei sau calciului intravenos. Bolnavii cu carcinom tiroidian medular sporadic prezintă, de obicei , un nodul tiroidian. Unii bolnavi au diaree secretorie. Carcinomul tiroidian medular familial apare în cadrul neoplaziei endocrine multiple tip IIA (sindrom Sipple) și IIB, ambele având transmitere genetică autozomal dominantă. Hipercalcitoninemia poate fi întâlnită și la bolnavi cu neoplasm pulmonar cu celule mici, tumori carcinoide, tumorile celulelor insulare, insuficiență renală și hipercalciurie.

BIBLIOGRAFIE

Bringhurst F.R.: Calcium and phosphate distribution, turnover and metabolic actions. În DeGroot LJ (ed): Endocrinology, Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1015-1043.

Favus MJ (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, ed. a 2-a, New York, Raven Press, 1993.

Holick MF: Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. În DeGroot LJ (ed): Endocrinology, Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 990-1014.

Levi M, Cronin RE, Knochel JP: Disorders of phosphate and magnesium metabolism. În Coe FL, Favus MJ (ed): Disorders of Bone and Mineral Metabolism, New York, Raven Press, 1992, pp.587-610.

74

Glandele paratiroide, hipercalcemia şi hipocalcemia

FIZIOLOGIA NORMALĂ

Cele 4 glande paratiroide se găsesc lângă glanda tiroidă. Ocazional, una dintre glande poate fi în tiroidă sau cu o localizare aberantă, de obicei în mediastinul superior. Fiecare glandă normală cântăreşte aproximativ 25 mg.

Secreţia parathormonului

Parathormonul (PTH) este un polipeptid alcătuit dintr-un singur lanţ de 84 aminoacizi, cu o greutate moleculară de 9500. PTH este iniţial o moleculă precursoare mai mare, pre-pro-PTH, alcătuită din 115 aminoacizi. Acest precursor este rapid convertit în interiorul glandelor la o formă intermediară de 90 aminoacizi, denumită pro-PTH, care este ulterior convertită la hormonul de 84 aminoacizi. Activitatea biologică a PTH este conţinută în primele 34 de reziduuri aminate. După eliberarea în circulaţie, hormonul intact este clivat, mai ales la nivel hepatic şi renal, în fragmente mai mici, biologic inactive, ale regiunii mediane şi capătului carboxi-terminal. Fragmentele biologic active amino-terminale nu par circulante.

Secreţia parathormonului este controlată în principal de nivelul calciului ionizat seric: când acesta scade este stimulată secreţia PTH, iar când creşte peste set-point-ul normal, secreţia PTH este suprimată. În condiţiile hipocalcemiei prelungite glandele paratiroide pot prezenta o hiperplazie marcată.

Acţiunile parathormonului (Fig. 74-1)

Principala funcţie a PTH este protecţia împotriva hipocalcemiei. PTH acţionează prin legare de receptori specifici de pe membrana celulară. Semnalul transductor se produce prin activarea adenilatciclazei legate de membrană, cu eliberarea intracelulară consecutivă de AMP ciclic, sau prin creşterea metabolismului inozitol-fosfatului cu eliberarea de calciu intracelular. Acţiunile majore ale PTH sunt următoarele:

1- stimulează resorbţia osoasă de către osteoclaşti, astfel încât eliberează calciu şi fosfat în lichidul extracelular. Nu este bine cunoscut modul de acţiune a PTH asupra osului. Întrucât nu a fost demonstrată prezenţa receptorilor PTH pe osteoclaste, în prezent se consideră că efectul PTH de resorbţie osoasă este indirect. Spre deosebire de osteoclaşti, osteoblaştii conţin receptori pentru PTH. Ca răspuns la PTH, osteoblaştii eliberează un factor (sau factori) care stimulează resorbţia osoasă osteoclastică. Acţiunea PTH asupra osului este parţial afectată de deficitul de calcitriol sau magneziu intracelular.

2- stimulează reabsorbţia tubulară renală a calciului (şi magneziului)

3- inhibă reabsorbţia tubulară renală a fosfatului şi bicarbonatului.

4- stimulează sinteza formei active a vitaminei D, calcitriol, din 25-OH-D prin activarea 1α-hidroxilazei specifice în rinichi. Datorită efectelor sale asupra sintezei calcitriolului, PTH creşte indirect absorbţia intestinală a calciului.

Determinarea parathormonului

Nivelurile circulante ale PTH sunt măsurate prin tehnici radioimunoenzimatice. În trecut, anticorpii folosiţi erau multivalenţi şi heterogeni, recunoscând fragmentele moleculei de PTH care erau inactive biologic. Această problemă a fost de importanţă deosebită la bolnavii cu insuficienţă renală, pentru că fragmentele C-terminale biologic inerte ale PTH sunt în mod normal, îndepărtate prin rinichi. În prezent tehnicile cu dublu-anticorp (tehnici imunoradiometrice: IRMA) permit determinarea PTH intact, activ biologic.

HIPERCALCEMIA

Hipercalcemia este o anomalie clinică frecventă care se poate dezvolta în condiţiile unei boli de bază severe, manifestă clinic, sau, mai des, este detectată prin investigaţii paraclinice de rutină la bolnavi fără nici o afecţiune evidentă. Per total, hiperparatiroidismul primitiv este cea mai frecventă cauză de hipercalcemie în populaţia adultă, deşi neoplaziile maligne rămân cea mai frecventă cauză de hipercalcemie la bolnavii spitalizaţi.

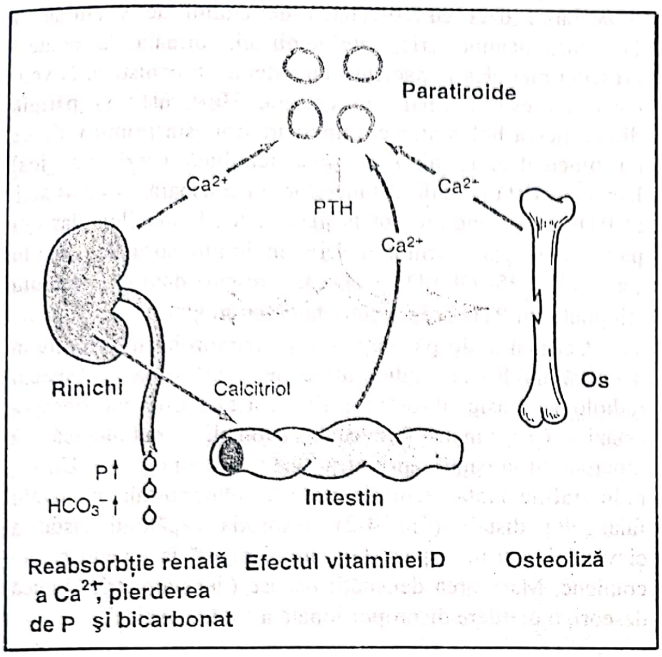


Figura 74-1

Acţiunile parathormonului (PTH) în homeostazia calciului

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale hipercalcemiei sunt rezumate în Tabelul 74-1. În general, severitatea simptomelor tinde să fie proporţională cu nivelul calciului ionizat în lichidul extracelular, dar pot apare largi variaţii. Greaţa, vărsăturile şi poliuria care pot produce deshidratare şi, astfel să scadă clearance-ul calciului renal, pot agrava hipercalcemia.

Diagnostic diferenţial

Cauzele de hipercalcemie sunt enumerate în Tabelul 74-2. Peste 90% dintre bolnavii cu hipercalcemie au fie hiperparatiroidism primar, fie o boală malignă. Diferenţierea dintre acestea este posibilă pe baza determinării nivelului seric al PTH prin tehnicile moderne imunoradiometrice. PTH este crescut sau are valori normale inadecvate la bolnavii cu hiperparatiroidism primitiv şi este diminuat la pacienţii cu hipercalcemie asociată bolilor maligne.

Hiperparatiroidism primitiv

În hiperparatiroidismul primitiv, PTH este secretat inadecvat, în ciuda nivelului ridicat al calciului ionic din lichidul extracelular. Deşi secreţia de PTH este parţial autonomă reglarea feedback negativă se păstrează (chiar dacă la un set-point alterat), PTH putând fi parţial deprimat de calciu. Maximum de incidenţă a hiperparatiroidismului primitiv se înregistrează între 20-40 de ani şi este mai frecvent la femei decât la bărbaţi.

TABELUL 74- 1 Semnele şi simptomele hiperparatiroidismului primitiv

Datorate hipercalcemiei
- Sistem nervos central
  - Letargie
  - Somnolenţă
  - Depresie
  - Alterarea capacităţii de concentrare
  - Confuzie
  - Stupor
  - Comă
- Neuromusculare
  - Slăbiciunea musculaturii proximale
  - Hiporeflexie
- Gastrointestinale
  - Greaţă
  - Vărsături
  - Anorexie
  - Constipaţie
  - Boală ulceroasă
  - Pancreatită
- Renale
  - Poliurie
  - Polidipsie
  - Scăderea capacităţii de concentrare
  - Alterarea funcţiei renale
  - Nefrocalcinoză
  - Nefrolitiază
- Cardiovasculare
  - Hipertensiune arterială
  - Scurtarea intervalului QT
  - Bradicardie
  - Creşterea sensibilităţii la digitală

Datorate hipercalciuriei
- Nefrolitiază

Datorate acţiunii parathormonului asupra osului şi articulaţiilor
- Artralgii
- Dureri osoase
- Chisturi osoase
- Gută
- Pseudogută

TABELUL 74- 2 Diagnosticul diferenţial al hipercalcemiei

- Hiperparatiroidism primitiv
- Boli maligne
  - Metastaze osteolitice (ex: cancer mamar, mielom multiplu)
  - Hipercalcemie umorală neoplazică (ex: plămân, cap şi gât, esofag, rinichi, ovar)
  - Neoplazii hematologice (ex: mielom multiplu, limfom, leucemie)
- Sarcoidoză, tuberculoză şi alte boli granulomatoase
- Tireotoxicoză
- Indusă medicamentos
  - Intoxicaţie cu vitamină D
  - Intoxicaţie cu vitamină A
  - Diuretice tiazidice
  - Litiu
  - Tamoxifen
- Imobilizare (în condiţii cu turnover osos crescut)
- Sindrom lapte-alcaline
- Hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH)
- Insuficienţa corticosuprarenală
- Insuficienţa renală acută şi cronică
- Feocromocitom

Incidența anuală a hiperparatiroidismului primitiv este estimată la 1/1000 bărbați peste 60 de ani şi la 2/1000 femei în vârstă de peste 60 ani. Mulți pacienți sunt identificați prin screening multifazic în stadiul asimptomatic al bolii.

Etiologie

La aproximativ 85% dintre cazuri se observă mărirea unei singure glande paratiroide (adenom paratiroidian). Multe adenoame paratiroidiene apar prin expansiunea clonală a unei singure celule. Majoritatea bolnavilor din restul de 15% dintre cazuri prezintă hiperplazia tuturor celor patru glande, deşi mărirea este deseori asimetrică, astfel încât unele glande pot avea aspect similar adenoamelor, în timp ce altele nu pot fi deosebite de glandele paratiroide normale. La unii pacienți, hiperparatiroidismul apare ca parte a unei afecțiuni familiale fără alte anomalii endocrine asociate. În alte cazuri, apare în cadrul unor neoplazii endocrine multiple: tip I - hiperparatiroidism, tumori ale celulelor insulare pancreatice şi tumori ale hipofizei anterioare (sindrom Wermer), sau tip II - hiperparatiroidism, carcinom medular tiroidian şi feocromocitom (sindrom Sipple). Cei mai mulți bolnavi cu hiperparatiroidism familial au hiperplazie a glandelor paratiroide, iar anomalia are transmitere genetică autozomal dominantă.

Carcinomul paratiroidian apare rareori la bolnavii cu hiperparatiroidism primitiv, tinde să crească lent şi să producă invazie locală, deşi, ocazional, poate metastaza în ficat, plămâni sau os. Supraviețuirea pe termen lung este regula. Deşi calcemia şi nivelul PTH sunt, de obicei, mai ridicate la bolnavii cu carcinom paratiroidian decât la cei cu hiperparatiroidism primitiv, diferențierea clinică de alte forme ale hiperparatiroidismului primitiv este, uneori, imposibilă. Din această cauză diagnosticul la momentul inițial al intervenției chirurgicale este dificil.

Semne şi simptome

Datorită utilizării pe scară largă a screening-ului chimic multifazic, majoritatea bolnavilor cu hiperparatiroidism primitiv la debut sunt asimptomatici, sau prezintă simptome vagi precum: fatigabilitate, slăbiciune, artralgii, tulburări mintale, poliurie, constipație şi greață (vezi Tabel 74-1). Cu toate că simptomele sunt, de obicei, uşoare, ele se pot agrava în cursul unor afecțiuni intercurente. În situații rare, bolnavii se prezintă cu hipercalcemie severă cu risc vital şi cu simptome marcate – aşa numitul hiperparatiroidism acut sau criza paratiroidiană. Aproximativ 10-15% dintre bolnavii cu hiperparatiroidism acut dezvoltă, în prezent, litiază renală alcătuită, în special, din oxalat de calciu sau fosfat de calciu. Înainte de introducerea screening-ului biochimic de rutină, prevalența litiazei renale era 60-70%. Alte complicații ale hiperparatiroidismului includ: pancreatita, condrocal-cinoza, periartrita calcifiantă şi, posibil, boală ulceroasă.

Manifestări de laborator şi radiologice

În hiperparatiroidismul primitiv, calcemia este crescută permanent sau intermitent, iar nivelul fosforului seric tinde să fie scăzut. Dacă există concomitent un deficit de vitamină D, calcemia poate fi normală. La aceşti bolnavi, hipercalcemia se dezvoltă o dată cu corectarea deficitului de vitamină D. Fosfataza alcalină serică este de obicei, normală, dar poate fi crescută mai ales la pacienții cu osteită fibrochistică. Nivelul calciuriei este normal sau crescut. Hipercalciuria permite diferențierea bolnavilor cu hiperparatiroidism primitiv de cei cu hipercalcemie hipocalciurică familială (vezi mai jos). Deseori există o acidoză hipercloremică uşoară. Nivelul seric al PTH este franc crescut la majoritatea bolnavilor, dar unii pacienți au parathormonul seric în limite normale. Nivelul seric al 1,25-$(OH)_2$D poate fi crescut datorită efectului stimulator al PTH asupra activității 1α- hidroxilazei.

Cei mai mulți pacienți cu hiperparatiroidism primitiv nu prezintă modificări radiografice de boală osoasă. Aspectul radiologic clasic al osteitei fibrochistice este rar observat astăzi. Cea mai frecventă anomalie radiologică în hiperparatiroidismul primitiv este osteoporoza. Uneori, radiografiile arată resorbția osoasă subperiostală la nivelul falangelor distale (Fig.74-2); resorbția capătului distal al claviculei, sau un aspect de "sare şi piper" la nivelul calotei craniene. Măsurarea densității osoase (densitometrie) indică, deseori, o pierdere disproporționată a osului cortical.

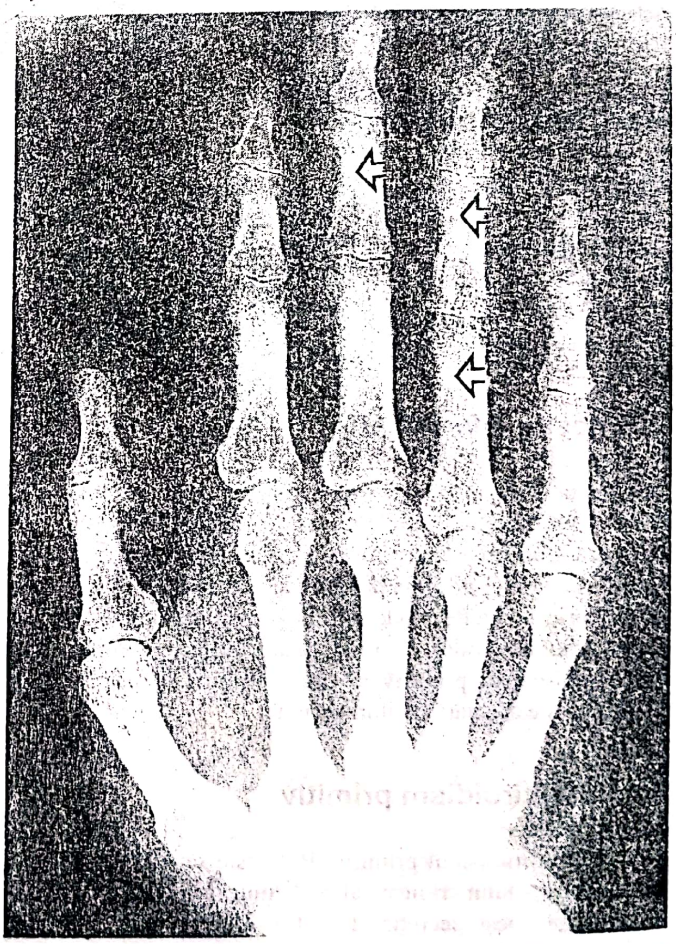


Figura 74-2

Resorbție osoasă subperiostală a falangelor la un bolnav cu hiperparatiroidism primitiv.

Examinarea ultrasonică sau radiografică a rinichilor poate evidenția calculi renali sau depunerea difuză a calciului în parenchimul renal (nefrocalcinoză).

Evaluare şi diagnostic

Diagnosticul hiperparatiroidismului primitiv se bazează pe depistarea hipercalcemiei asociată cu un nivel crescut sau normal (inadecvat) al PTH. Cu ajutorul noilor tehnici imunoradiometrice care au o înaltă specificitate pentru PTH intact este posibilă diferențierea hiperparatiroidismului primitiv de alte cauze de hipercalcemie nemediate de PTH (Fig. 74-3). Un examen pe 24 de ore al urinii trebuie efectuat pentru a exclude hipercalcemia hipocalciurică familială (vezi mai jos). Majoritatea celorlalte cauze de hipercalcemie enumerate în Tabelul 74-2 pot fi rapid identificate pe baza altor manifestări clinice sau studii de laborator.

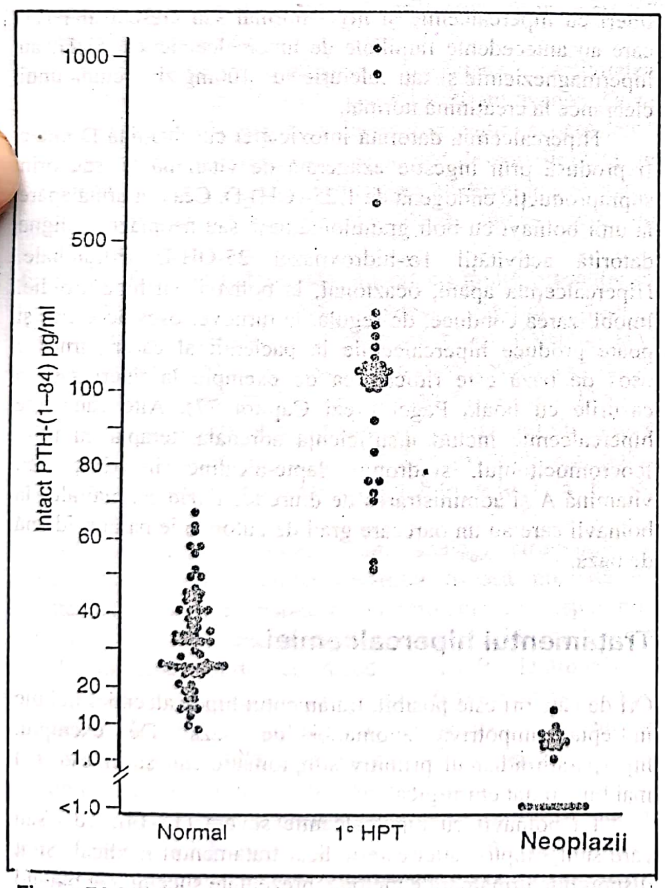


Figura 74-3

Nivelul parathormonului intact (PTH) 1-84 măsurat prin tehnici imunoradiometrice în serul a 72 de subiecți sănătoşi, 37 bolnavi cu hiperparatiroidism (HPT) dovedit chirurgical şi 24 bolnavi cu hipercalcemie asociată cu boli maligne. (După Nussbaum SR et al: Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. Clin Chem, 1987; 33:1364; cu permisiune).

Ecografia paratiroidiană este, de obicei, rezervată pentru a ajuta chirurgul în explorarea regiunii gâtului, la cazuri deja diagnosticate cu hiperparatiroidism primitiv pe baze biochimice. Majoritatea formațiunilor identificate ecografic la nivel cervical se dovedesc a fi noduli tiroidieni, ganglioni sau hiperplazie paratiroidiană asimetrică. Un nodul simțit în regiunea gâtului este mai degrabă un nodul tiroidian, decât un adenom paratiroidian.

Indicații terapeutice

Tratamentul de elecție al bolnavilor simptomatici cu hiperparatiroidism primitiv este extirparea chirurgicală a glandei sau glandelor anormale. Un grup de experți de la Conferința Institutelor Naționale de Sănătate au sugerat următoarele criterii pentru instituirea tratamentului chirurgical la pacienții cu hiperparatiroidism primitiv asimptomatic:

1. Hipercalcemie marcată (cu 1-1,6mg/dl peste limita superioară a normalului)
2. Antecedente de hipercalcemie cu risc vital
3. Litiază renală detectată la radiografia abdominală
4. Clearance-ul creatininei endogene redus cu peste 30% față de subiecții sănătoşi de aceeaşi vârstă.
5. Hipercalciurie marcată (peste 400mg/24ore)
6. Reducerea marcată a densității osoase, mai ales dacă sunt mai mult de 2 deviații standard sub valorile normale corespunzătoare vârstei şi sexului bolnavului
7. Bolnavi la care supravegherea medicală nu este indicată şi nici de dorit:

a. pacienți care solicită intervenția chirurgicală
b. urmărirea medicală atentă pare improbabilă
c. boli asociate care complică tratamentul medical
d. pacienți în vârstă de ≤ 50 ani.

La acei bolnavi la care supravegherea medicală este indicată, este importantă identificarea precoce a agravării hipercalcemiei, a deteriorării status-ului osos sau renal şi a simptomelor tipice de hiperparatiroidism. Bolnavii trebuie examinați periodic, cu căutarea simptomelor posibile de hipercalcemie şi măsurarea presiunii arteriale, a calciului seric şi a clearance-ului la creatinină. Trebuie urmărite radiografiile abdominale, calciuria din 24 de ore şi densitometria osoasă, preferabil la nivelul locurilor unde predomină osul cortical. Progresia simptomelor indică intervenția chirurgicală. Trebuie menținută hidratarea adecvată. Diureticele tiazidice trebuie evitate deoarece reduc excreția urinară a calciului şi pot agrava hipercalcemia. Aportul alimentar de calciu trebuie să fie moderat pentru că restricția severă poate stimula suplimentar secreția PTH. Administrarea de fosfat per os poate fi utilă în cazurile cu hipofosfatemie. La femei postmenopauză, terapia de substituție cu estrogeni poate reduce nivelul calciului seric, deşi cu prețul creşterii compensatorii a secreției PTH.

Hipercalcemia asociată bolilor maligne

Hipercalcemia asociată malignității apare la 10-20% dintre bolnavii cu cancere, pe parcursul bolii lor. Hipercalcemia apare, de obicei, tardiv în evoluția neoplasmului şi supraviețuirea este, deseori, limitată la săptămâni sau luni. Bolile maligne sunt rar cauze ale unei hipercalcemii inexplicabile.

Hipercalcemia este mai frecventă la bolnavii cu neoplasm mamar, carcinoame scuamoase ale capului și gâtului, carcinom pulmonar sau renal și neoplazii hematologice precum mielom multiplu sau limfoame. La bolnavii cu limfoame cu celule T asociate cu virusul limfotrop pentru celulele T umane -1 (HTLV-1) incidența hipercalcemiei este de 100%.

Distrucția osoasă localizată

La bolnavii cu boli maligne, distrucția localizată osoasă pe arii extinse reprezintă o importantă cauză de hipercalcemie. La acești pacienți, metastazele tumorale pot elibera citokine cu rol resorbtiv osos direct în schelet, sau pot stimula celulele mononucleare ale gazdei să producă mediatori care stimulează acțiunea resorbtivă a osteoclaștilor din apropiere. Celulele mielomului multiplu uman secretă factor de necroză tumorală (TNF)-α și β (limfotoxină) și interleukine -1(IL-1) și -6(IL-6); celulele cancerului mamar pot produce proteină înrudită cu PTH (PTH-r-P) și prostaglandină E_2; limfocitele din limfoame pot produce 1,25-$(OH)_2$D și citokine, iar tumorile solide pot sintetiza IL-1, IL-6 și factori de creștere derivați din tumoră, toate aceste substanțe fiind stimulatori puternici ai resorbției osoase osteoclastice. Totuși, chiar și la pacienții cu aceste neoplazii, la dezvoltarea hipercalcemiei pot contribui și mecanisme umorale, așa cum este susținut de osteoporoza difuză întâlnită deseori la bolnavii cu mielom multiplu, de apariția hipercalcemiei la unii bolnavi cu neoplasm mamar fără metastaze osoase decelabile, precum și de creșterea absorbției intestinale a calciului la pacienți cu limfoame care produc 1,25-$(OH)_2$D.

PTH-r-P

La numeroși bolnavi cu hipercalcemie asociată malignității, mecanismul primar al hipercalcemiei este creșterea resorbției osoase osteoclastice produsă de către PTH-r-P. Acest sindrom este denumit hipercalcemia umorală a malignității (HHM). HHM este cel mai frecvent întâlnit la pacienții care au carcinoame cu celule scuamoase localizate la plămân, esofag, cap și gât, dar poate să apară și în cazuri de carcinoame renal, vezical, ovarian, mamar etc. PTHrP este o proteină alcătuită din 141 aminoacizi, în care secvența 9-13 a aminoacizilor este identică parathormonului. Ca și în cazul PTH, întreaga activitate biologică a PTHrP asupra homeostaziei ionilor minerali este conferită de primii 34 aminoacizi. PTH și PTHrP se leagă de aceiași receptori la nivel osos și renal; ambele peptide cresc resorbția osoasă, reabsorbția renală a calciului, excreția urinară a fosfatului și excreția AMP-ului ciclic nefrogen. Deși PTHrP stimulează producția 1,25-$(OH)_2$D în unele sisteme experimentale, la bolnavii cu HHM nivelul 1,25-$(OH)_2$ D este tipic, normal. Tehnicile imune pentru PTH nu detectează PTHrP, cu toate că în prezent sunt disponibile tehnici pentru aprecierea directă a nivelului PTHrP. PTHrP a fost identificată în multe țesuturi normale, inclusiv keratinocite, glanda mamară, celule nervoase și placentă, astfel încât este probabil că are un rol fiziologic nedescoperit încă.

Alte cauze de hipercalcemie

Hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH sau hipercalcemia familială benignă) este o anomalie genetică rară transmisă autozomal dominant. Este caracterizată prin hipercalcemie moderată și hipocalciurie relativă. Bolnavii sunt, de obicei, asimptomatici și sunt depistați în urma screening-ului efectuat după identificarea unui membru bolnav al familiei, sau în timpul evaluării unor pacienți suspectați, inițial, de hiperparatiroidism primitiv asimptomatic. Hipercalcemia a fost detectată la membrii familiei încă din primele luni de viață. Nivelul PTH-ului imunoactiv este, de obicei, normal, dar poate fi discret crescut, uneori producând confuzie cu hiperparatiroidismul primitiv. Concentrația magneziului seric este mai ridicată în FHH comparativ cu hiperparatiroidismul primitiv, de obicei la limita superioară a normalului, sau franc crescută. Tratamentul chirurgical este contraindicat în FHH pentru că nu corectează hipercalcemia, decât dacă se practică paratiroidectomie totală. Screening-ul pentru identificarea bolii include determinarea calciuriei la pacienții cu hipercalcemie asimptomatică și măsurarea calciului seric la rudele bolnavilor. Diagnosticul trebuie suspicionat la bolnavi tineri cu hipercalcemie și nivel normal sau crescut al PTH, care au antecedente familiale de hipercalcemie sau FHH, au hipermagneziemie și/sau calciurie sub 100mg/zi în ciuda unui clearance la creatinină normal.

Hipercalcemia datorată intoxicației cu vitamină D poate fi produsă prin ingestie exagerată de vitamină D, sau prin supraproducție endogenă de 1,25-$(OH)_2$D. Cea din urmă apare la unii bolnavi cu boli granulomatoase sau neoplazii maligne datorită activității 1α-hidroxilazei 25-OH-D extrarenale. Hipercalcemia apare, ocazional, la bolnavii cu hipertiroidie. Imobilizarea conduce, de regulă, la turnover osos accelerat și poate produce hipercalcemie la pacienții al căror turnover osos de bază este ridicat, ca de exemplu la tineri sau în cazurile cu boală Paget (vezi Capitol 77). Alte cauze de hipercalcemie includ insuficiența adrenală, terapia cu litiu, feocromocitomul, sindromul lapte-alcaline, intoxicația cu vitamină A și administrarea de diuretice tiazidice, mai ales la bolnavii care au un oarecare grad de autonomie paratiroidiană de bază.

Tratamentul hipercalcemiei

Ori de câte ori este posibil, tratamentul hipercalcemiei trebuie îndreptat împotriva anomaliei de bază. De exemplu, hiperparatiroidismul primitiv simptomatic sau sever este cel mai bine tratat chirurgical.

La bolnavii cu hipercalcemie severă (13-14mg/dl) sau care sunt simptomatici este indicat tratamentul medical. Sunt disponibile următoarele metode, prezentate succint, ele putând fi utilizate consecutiv sau concomitent în funcție de severitatea hipercalcemiei:

1. *Hidratarea*. Deshidratarea însoțește frecvent hipercalcemia severă. Restabilirea volumului intravascular este prima treaptă a terapiei și poate reduce semnificativ hipercalcemia. De elecție, se folosește soluția salină izotonă administrată intravenos, deoarece excreția renală a calciului este direct

legată de excreţia sodiului. Administrarea unor cantităţi mari de soluţie salină trebuie făcută cu prudenţă, mai ales la vârstnici şi la cei cu boală cardiacă sau renală.

2. *Furosemid* (sau acid etacrinic). Diureticele de ansă favorizează excreţia sodiului şi calciului. Totuşi, ele nu trebuie administrate înainte de refacerea volumului intravascular. In caz contrar, poate surveni deshidratare suplimentară şi agravarea hipercalcemiei. Deoarece pacienţii trataţi cu diuretice de ansă au pierderi renale de potasiu şi magneziu, concentraţiile serice ale acestora trebuie monitorizate atent pe parcursul tratamentului intensiv şi pierderile trebuie înlocuite. Diureticele tiazidice trebuie evitate pentru că reduc excreţia urinară a calciului şi pot agrava hipercalcemia.
3. *Glucocorticoizi*. Doze mari de glucocorticoizi (prednison 50-100mg/zi, sau doze echivalente din alt preparat) pot reduce calcemia, în special la bolnavii cu sarcoidoză, intoxicaţie cu vitamină D, mielom multiplu sau alte neoplazii hematologice.
4. *Calcitonina*. Calcitonina inhibă resorbţia osoasă osteoclastică şi creşte excreţia urinară a calciului. Când se administrează subcutanat sau intramuscular în doză de 2-4 UI/kg la fiecare 6-12 ore, reduce eliberarea calciului din os. Totuşi, în câteva zile se dezvoltă tahifilaxia, cu un rebound în nivelul calciului seric.
5. *Mitramicina*. Mitramicina diminuează activitatea osteoclastică atunci când este administrată intravenos. Doza uzuală este 15-25µg/kg corp în perfuzie intravenoasă lentă în decurs de 2-4 ore. Utilitatea sa este deseori limitată de toxicitatea renală, hepatică sau asupra măduvei hematogene. Responsivitatea poate diminua după câteva cure de tratament.
6. *Fosfat*. Fosfatul trebuie administrat cu multă precauţie în tratamentul hipercalcemiei severe datorită riscului calcificărilor metastatice. În prezenţa hipofosfatemiei şi a unei funcţii renale bune, se pot utiliza fosfaţi per os în cantitate suficientă pentru a normaliza fosfatemia. Diareea este un efect advers obişnuit al terapiei. Fosfatul nu trebuie administrat intravenos decât în cazuri excepţionale, poate niciodată, acum când sunt disponibile soluţii la fel de eficiente şi mai sigure.
7. *Bifosfonaţii*. Bifosfonaţii sunt analogi structurali ai pirofosfatului care inhibă resorbţia osoasă mediată de osteoclaşti. Două preparate de bifosfonaţi sunt disponibile în SUA pentru tratamentul hipercalcemiei: acid etan-hidroxi 1,1-difosfonic (etidronat disodic, EHDP, Didronel) şi aminohidroxipropiliden-bifosfonat (pamidronat APD, Aredia). EHDP se administrează în perfuzie intravenoasă zilnică timp de 3 zile, la o doză de 7,5 mg/kg/zi. APD se administrează în doză de 60-90mg intravenos în decurs de 24 ore. Febra este o reacţie adversă obişnuită în timpul perfuziei cu APD. Calcemia poate rămâne în limite normale timp de săptămâni sau luni după tratamentul cu bifosfonaţi.
8. *Nitrat de galiu*. La pacienţi selecţionaţi, nitratul de galiu poate fi utilizat pentru tratamentul hipercalcemiei datorate bolilor maligne. Doza uzuală este de 200mg/m^2 de suprafaţă corporală zilnic, timp de 5 zile consecutiv.
9. *Dializa*. În cazuri rare, ca de exemplu bolnavii cu hipercalcemie acută şi insuficienţă renală, dializa poate fi necesară pentru tratamentul hipercalcemiei.

HIPOCALCEMIA

Hipocalcemia reprezintă reducerea anormală a concentraţiei serice a calciului ionizat. O reducere a calcemiei totale, aşa cum apare la bolnavii cu hipoalbuminemie, nu reflectă obligatoriu scăderea calciului ionizat (vezi Capitol 73).

Etiologie şi patogenie

Cauzele de hipocalcemie sunt enumerate în Tabelul 74-3. Hipocalcemia este, de obicei, datorată unui deficit în producţia, secreţia sau acţiunea PTH, ori a 1,25-$(OH)_2$D.

Hipoparatiroidism

Cauzele de hipoparatiroidism variază de la îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide la rezistenţa tisulară la acţiunea PTH. În hipoparatiroidism există reducerea mobilizării calciului din os, reducerea reabsorbţiei renale a calciului, reducerea clearance-ului renal al fosfatului anorganic şi scăderea absorbţiei intestinale a calciului datorită reducerii sintezei de 1,25-$(OH)_2$D.

TABELUL 74- 3 Cauze de hipocalcemie

Hipoparatiroidism
Idiopatic
Postchirurgical
Hipomagneziemie
Postiradiere în regiunea gâtului
Infiltrativ (ex. hemocromatoză, boli granulomatoase)
Sindrom DiGeorge
Sindrom MEDAC
Rezistenţă la parathormon
Pseudohipoparatiroidism
Hipomagneziemie
Deficit de vitamină D
Scăderea aportului alimentar
Lipsa expunerii la soare
Malabsorbţie intestinală
Postgastrectomie
Terapie anticonvulsivantă
Rahitism vitamino-D-dependent tip I
Rezistenţă la vitamina D
Rahitism vitamino-D-dependent tip II
Insuficienţă renală cronică
Hiperfosfatemie
Insuficienţă renală
Liză tumorală
Rabdomioliză
Administrare excesivă de fosfaţi
Sindromul oaselor "flămânde"
Metastaze osteoblastice (ex: prostata)
Pancreatită acută
Transfuzii multiple de sânge citratat
Septicemie cu germeni Gram-negativ
Agenţi antiresorbtivi (ex: bifosfonaţi, calcitonină, mitramicină)

MEDAC = deficienţă endocrină multiplă cu candidoză cutaneo-mucoasă

Ca rezultat, apar hipocalcemia şi hiperfosfatemia. Hipoparatiroidismul poate fi rezultatul unei distrugeri autoimune a glandelor paratiroide, fie ca o tulburare sporadică, fie în cadrul unui sindrom ereditar asociat cu alte deficite hormonale, incluzând insuficienţă corticosuprarenală, insuficienţă gonadică şi diabet zaharat (deficienţă endocrină multiplă cu candidoză cutaneomucoasă = sindrom MEDAC). Hipoparatiroidismul care apare după intervenţii chirurgicale în regiunea gâtului, reflectă fie îndepărtarea glandelor paratiroide, fie lezarea vascularizaţiei lor. Hipocalcemia tranzitorie apare frecvent după extirparea adenoamelor paratiroidiene solitare datorită supresiei glandelor paratiroide restante, sau datorită intrării rapide a calciului şi fosfatului în os (sindromul "oaselor flămânde"). Hipomagneziemia induce o stare funcţională de hipoparatiroidism datorat unei asocieri a afectării secreţiei de PTH cu o rezistenţă tisulară la acţiunea PTH. Cauzele hipomagneziemiei sunt enumerate în Tabelul 73-4. Cauze mai rare de hipoparatiroidism sunt infiltrarea granulomatoasă sau neoplazică a glandelor paratiroide, supraîncarcărea cu fier a glandelor paratiroide, sindromul Di George (anomalie congenitală reprezentând absenţa embriogenezei glandelor paratiroide şi a timusului, cu imunodeficienţă severă) şi iradierea regiunii cervicale.

Pseudohipoparatiroidism

Spre deosebire de bolnavii cu hipoparatiroidism la care nivelul PTH este necorespunzător scăzut pentru gradul hipocalcemiei, concentraţia PTH este crescută la pacienţii cu pseudohipoparatiroidism (PHP) datorat rezistenţei organelor ţintă la acţiunea PTH. PHP reprezintă un grup de tulburări care au în comun rezistenţa tisulară la PTH, dar care au diferite anomalii biochimice, răspuns diferit al organelor ţintă la PTH exogen şi diverse defecte moleculare în acţiunea PTH. Bolnavii cu PHP tip I a au un răspuns deficitar în adenozin-monofosfatul ciclic urinar (AMP_c) după administrarea PTH. Aceşti pacienţi au, de asemenea, o alterare mai generalizată a producţiei de AMPc în alte ţesuturi şi, deseori, au un grup de anomalii somatice denumite osteodistrofia ereditară Albright (AHO) (nanism, faţă rotundă, osificări subcutanate, metacarpiene şi metatarsiene scurte, obezitate şi calcificări ale ganglionilor bazali). Defectul molecular la bolnavii cu PHP I-a constă în reducerea activităţii subunităţii stimulatoare α a proteinei care leagă guanina, care are rol de cuplare a PTH cu adenilatciclaza ($Gs\alpha$). Unele cazuri prezintă anomaliile somatice ale AHO şi activitate variabilă a $Gs\alpha$, dar au calcemie normală şi un răspuns normal al AMP_c urinar la PTH exogen. Această variantă este denumită pseudopseudo-hipoparatiroidism (pseudo PHP). Pseudo PHP este înrudit genetic cu PHP şi poate reprezenta o variantă uşoară a PHP tip I a. Bolnavii cu PHP I b au activitate normală a Gs α şi anomalii biochimice similare cu PHP tip I a, dar nu prezintă fenotipul AHO. Cauza poate fi un defect al receptorului PTH. Bolnavii cu PHP tip II au o creştere redusă a fosfaturiei ca răspuns la PTH-ul exogen, în ciuda unui răspuns normal din punct de vedere al excreţiei urinare de AMP_c, sugerând incapacitatea AMP_c de a iniţia evenimentele metabolice tipice acţiunii PTH. Nu pare să existe o bază genetică pentru PHP tip II.

Deficitul de vitamină D şi rezistenţă la vitamină D

Hipocalcemia poate rezulta şi din deficitul de vitamină D, anomaliile metabolismului vitaminei D, sau rezistenţa la acţiunile vitaminei D. La aceşti pacienţi hipocalcemia este, de obicei, însoţită de nivele serice normale sau scăzute ale fosfatului anorganic şi de creşterea concentraţiei serice a PTH. Cauzele deficitului şi rezistenţei la vitamină D sunt discutate în Capitolul 75.

Insuficienţa renală cronică

Insuficienţa renală cronică este cea mai frecventă cauză a hipocalcemiei. Hipocalcemia este rezultatul mai multor factori, incluzând hiperfosfatemia, scăderea producţiei 1,25 $(OH)_2D$ şi alterarea sensibilităţii scheletului la acţiunea PTH. Bolnavii dezvoltă hiperparatiroidism secundar şi hiperplazia glandelor paratiroide. În situaţiile cu hiperparatiroidism secundar prelungit pot apare funcţia paratiroidă autonomă şi hipercalcemia ("hiperparatiroidism terţiar").

Alte cauze

Alte cauze de hipocalcemie includ: hiperfosfatemia, de exemplu din administrarea parenterală de fosfat, rabdomioliză, hipertermie malignă sau liză tumorală acută; pancreatita acută, posibil datorită legării calciului de către acizii graşi liberi;

TABELUL 74- 4 Semne şi simptome de hipocalcemie

Iritabilitate neuromusculară	
	Parestezii - circumorale şi în degete (la mâini şi picioare)
	Spasm carpopedal - semne Chvostek şi Trousseau pozitive
	Laringospasm
	Bronhospasm
	Blefarospasm
	Tetanie
Sistem nervos central	
	Convulsii
	Anomalii electroencefalografice
	Creşterea presiunii intracraniene cu edem papilar
	Tulburări extrapiramidale
Cardiovascular	
	Interval QT prelungit
	Bloc cardiac
	Insuficienţă cardiacă congestivă
Alte manifestări	
	Anomalii ale dinţilor, unghiilor, tegumentelor şi părului
	Cataractă lenticulară

TABELUL 74-5 Preparate de vitamină D

	Ergocalciferol	Dihidrotahisterol	Calcifediol	Calcitriol
Prescurtare	D_2	DHT	25 OH D_3	1,25$(OH)_2D_3$
Nume de firmă	Drisdol, Calciferol	Hytakerol	Calderol	Rocaltrol
Doză fiziologică (zilnică)	2,5-10µg*	25-100µg	1-5µg	0,25-0,5µg
Doză farmacologică (zilnică)	0,625-5,0mg	0,2-1,0mg	20-200µg	0,25-2,0µg
Debut al acţiunii (zile)	30	15	15	2-3
Durata acţiunii	1-3 luni	1-4 săptămâni	2-6 săptămâni	2-5 zile

* 1µg = 40 unităţi

metastazele osteoblastice, ca de exemplu în cancerul de prostată; administrarea de citrat la persoane care primesc multiple transfuzii de sânge; septicemia cu germeni Gram-negativ şi medicamentele care inhibă resorbţia osoasă, precum bifosfonaţii, calcitonina şi mitramicina.

Semne şi simptome (Tabel 74-4)

Hipocalcemia este des asimptomatică. Simptomele depind de nivelul calcemiei, durata hipocalcemiei şi rata de dezvoltare a hipocalcemiei. Cele mai frecvente simptome ale hipocalcemiei sunt produse de iritabilitatea neuromusculară şi includ: parestezii ale extremităţilor (mâini, picioare) şi periorale, crampe musculare. Hipocalcemia severă poate determina bronhospasm, stridor laringian, diplopie, blefarospasm şi convulsii. Alte manifestări ale sistemului nervos central sunt: anomalii electroencefalografice, creşterea presiunii intracraniene cu edem papilar, mielopatie şi tulburări extrapiramidale datorită calcificării ganglionilor bazali.

Manifestările cardiovasculare ale hipocalcemiei includ prelungirea intervalului QT şi, rareori, insuficienţă cardiacă congestivă. Examenul fizic poate evidenţia semn Chvostek pozitiv (tresărire a muşchiului facial după percuţia nervului facial) şi un semn Trousseau pozitiv (spasm carpal după menţinerea manşetei tensiometrului umflată peste valoarea presiunii arteriale sistolice, timp de 2 minute). Ocazional, sunt întâlnite cataracta, semne ale ganglionilor bazali şi anomalii ale dinţilor, părului, pielii şi unghiilor.

Manifestări de laborator şi radiologice

Hipocalcemia datorată hipoparatiroidismului este caracterizată de asocierea hiperfosfatemiei şi de nivele serice ale PTH fie nedetectabile, fie inadecvat scăzute faţă de concentraţia joasă a calciului seric. În PHP, PTH este crescut datorită rezistenţei organelor ţintă la acţiunea PTH. Diagnosticul PHP poate necesita determinarea AMPc urinar şi a fosfaturiei după administrarea de PTH exogen în perfuzie (test Ellsworth-Howard). În hipocalcemia produsă de malabsorbţie sau deficitul de vitamină D, fosfatul anorganic seric este, în general, scăzut sau normal, iar nivelul PTH-ului seric este crescut. O excepţie notabilă este insuficienţa renală cronică, situaţie caracterizată de hiperparatiroidism secundar şi hiperfosfatemie. La pacienţii cu PHP ereditar, examenul radiologic poate evidenţia calcificările ganglionilor bazali, precum şi scurtarea metacarpienelor şi metatarsienelor IV şi V.

Tratament

Principalele mijloace de tratament al hipocalcemiei sunt calciul şi vitamină D. Bolnavii cu hipocalcemie acută simptomatică pot necesita injectarea intravenoasă a sărurilor de calciu. În astfel de situaţii, o fiolă de calciu gluconic 10%, care conţine aproximativ 90 mg calciu elemental, va fi injectată în decurs de 5-10 minute. O administrare mai lentă a calciului gluconic intravenos se poate face prin introducerea sa în glucoză şi perfuzarea a 500-1000 mg de calciu în 24 ore, cu monitorizarea atentă a calcemiei. Dacă este prezentă hipomagneziemia, aceasta trebuie corectată. (vezi cap. 73)

Tratamentul hipocalcemiei cronice depinde de etiologia sa. Majoritatea bolnavilor necesită asocierea terapiei orale cu calciu, cu unul dintre preparatele de vitamină D (Tabel 74-5). În deficitul discret de vitamină D, o multivitamină conţinând 400 UI de vitamină D şi 800-1200 mg de calciu, administrată per os, este suficientă. Bolnavii cu hipoparatiroidism necesită doze mari de vitamină D (ex: vitamină D_2 25000-100000 UI/zi, sau 1,25$(OH)_2D$ 0,25-2µg/zi) asociate cu calciu per os în cantităţi suficiente pentru a menţine calcemia la limita inferioară a normalului. 1,25 $(OH)_2D$ are, comparativ cu vitamina D_2, avantajele unui debut mai precoce al acţiunii şi al unui timp de înjumătăţire scurt, dar este mult mai scumpă. Dacă bolnavii au hiperfosfatemie, poate fi necesară administrarea antiacidelor cu aluminiu. Hipercalciuria, datorată în mare parte absenţei reabsorbţiei renale a calciului indusă de PTH, poate fi controlată de diureticele tiazidice care permit, totodată, menţinerea normocalcemiei. La bolnavii cu insuficienţă renală cronică, hiperfosfatemia trebuie controlată, pe cât posibil, numai cu suplimente orale de calciu, pentru a evita boala osoasă metabolică produsă de intoxicaţia cu aluminiu.

BIBLIOGRAFIE

Bilizikian J.P., Marcus R, Levine MA: The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. New York, Raven Press, 1994.

Eastell R, Heath H III: The hypocalcemic states: Their differential diagnosis p571 and management. In Coe FI, Favus MJ(ed): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 571-585.

Levine MA, Spiegel AM: Pseudohypoparathyroidism. *In* DeGroot LJ(ed): Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1136-1150.

Potts JT Jr(ed): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1991; 6 (suppl 2): S1-S166.

Stewart AF, Insogna KL, Broadus AE; Malignancy-associated hypercalcemia. *In* DeGroot LJ(ed): Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp1061-1674.

75

Osteomalacia şi rahitismul

Osteomalacia şi rahitismul sunt dezordini ale calcificării. Osteomalacia reprezintă lipsa de mineralizare a matricei osoase normale (osteoid), nou formată. În rahitism, care este o boală a copiilor, există, de asemenea, o anomalie în zona calcificării provizorii legată de creşterea scheletică encondrală la nivelul epifizelor deschise.

PATOGENIE

În procesul de formare a osului nou, osteoblaştii aşează osteoidul sintetizat într-o manieră apoziţională. Curând după aceasta începe mineralizarea osoasă, proces complex care constă în depunerea sărurilor de calciu-fosfat în osteoid. Mineralizarea optimă necesită (1) furnizarea unei cantităţi suficiente de calciu şi fosfat ionic din lichidul extracelular, (2) un pH adecvat (aproximativ 7,6), (3) rată de sinteză şi compoziţie normale ale matricei osoase şi (4) controlul inhibitorilor mineralizării. Unii metaboliţi ai vitaminei D pot, de asemenea, juca un rol important în procesele de mineralizare normală a osului. Deficienţe la oricare dintre aceste nivele ale procesului pot conduce la osteomalacie.

CAUZE SPECIFICE

Situaţiile în care osteomalacia şi rahitismul sunt mai des întâlnite sunt enumerate în Tabelul 75-1. Categoriile majore de boli care produc osteomalacie şi rahitism sunt: deficitul vitaminei D (datorat aportului scăzut, absorbţiei alterate, activării deficitare, catabolismului crescut sau rezistenţei periferice la acţiunea sa), depleţia de fosfat, acidozele sistemice şi inhibitorii mineralizării. În continuare, vor fi discutate succint entităţile patologice asociate cu osteomalacia.

Deficitul vitaminei D

Reducerea formării vitaminei D şi metaboliţilor săi

Aşa cum reiese din Figura 73-3, formarea $1,25(OH)_2D$ necesită o sursă adecvată a precursorilor fie sub forma vitaminei D_3 din acţiunea luminii ultraviolete sau din dietă, fie a vitaminei D_2 din dietă. Aceşti precursori trebuie convertiţi de către ficat la 25-OH-D şi, apoi de către rinichi la $1,25-(OH)_2D$ pentru a se produce metabolitul biologic activ. Tulburări care interferă cu oricare dintre aceste procese pot conduce la deficit al vitaminei D şi la osteomalacie. La persoanele vârstnice care sunt insuficient expuse la soare şi consumă regimuri deficitare în lapte, ouă şi uleiuri de peşte, osteomalacia este relativ frecventă. Apare, de asemenea, la pacienţi cu malabsorbţie a vitaminei D, mai ales dacă există şi o expunere insuficientă la soare. Pacienţii cu boală hepatică avansată pot avea alterarea activităţii 25-hidroxilazei. Similar, bolnavii cu insuficienţă renală cronică au, deseori, afectarea activităţii 1α-hidroxilazei renale a 25 -hidroxi-vitaminei D. Bolnavii cu rahitism vitamino-D- dependent tip I (VDDR-I) au un defect congenital al activităţii 1 α-hidroxilazei renale a 25-OH-D. Aceşti copii prezintă, de obicei, hipocalcemie, nivel normal sau crescut al 25-OH-D, nivel scăzut al $1,25-(OH)_2D$ şi nivel crescut al parathormonului (PTH) (Tabel 75-2) şi pot fi eficient trataţi cu doze fiziologice substitutive de $1,25-(OH)_2D$.

Reducerea acţiunii $1,25-(OH)_2D$

Rezistenţa ereditară la $1,25-(OH)_2D$, deseori denumită rahitism vitamino-D dependent tip II (VDDR II), este o anomalie rară produsă de variate defecte ale receptorului vitaminei D.

Aceste defecte includ: (1) imposibilitatea legării $1,25-(OH)_2D$ de receptorul său datorită fie unei deleţii genice, fie unei mutaţii în domeniul receptorului care leagă hormonul, (2) o scădere a numărului de locus-uri care leagă hormonul, cu afinitate de legare normală, (3) un deficit de afinitate a receptorului pentru legarea hormonului, (4) un deficit de localizare a complexului receptor-hormon în nucleu şi (5) scăderea legării complexului receptor-hormon de ADN care leagă receptorul vitaminei D. Anomaliile biochimice sunt similare celor observate la pacienţii cu VDDR-I, cu excepţia concentraţiei serice a $1,25-(OH)_2D$ care este marcat crescută (vezi Tabel 75-2).

Creşterea metabolizării şi excreţiei vitaminei D

Metabolismul vitaminei D poate fi accelerat de unele medicamente, mai ales izoniazida, rifampicina şi, posibil, anticonvulsivantele. Excreţia renală a vitaminei D este

TABELUL 75- 1 Cauze de osteomalacie și/sau rahitism

A. Deficitul vitaminei D
  1. Scăderea formării vitaminei D și metaboliților săi: lipsa aportului dietetic, scăderea expunerii la soare, malabsorbție (postgastrectomie, sprue, boala Crohn, rezecție sau by-pass intestinal, insuficiență pancreatică), ciroză, insuficiență renală, nefroză, hipoparatiroidism, VDDR-I, VDRR x-linkat.
  2. Scăderea acțiunii 1,25-$(OH)_2$D: VDDR-II
  3. Creșterea metabolismului sau excreției vitaminei D: izoniazidă, rifampicină, anticonvulsivante, sindrom nefrotic, CAPD.

B. Depleția cronică de fosfat
  1. abuz de alcool
  2. deficit de vitamină D (vezi mai sus), în special cu hiperparatiroidism secundar.
  3. supradozare de hidroxid de aluminiu
  4. pierderi renale tubulare selective
  5. sindrom Fanconi
  6. VDRR x-linkat și debut la adult al VDRR
  7. osteomalacie oncogenică

C. Acidoze sistemice
  1. Acidoza renală tubulară distală
  2. Acidoza renală tubulară proximală
  3. Ureterosigmoidostomie
  4. Sindrom Fanconi

D. Malabsorbția calciului și hipocalcemie cronică

E. Inhibitori ai mineralizării
  1. fluorura de sodiu
  2. etidronat disodic
  3. aluminiu
  4. acidoze sistemice

F. Diverse
  1. hipofosfatazia

CAPD = dializă peritoneală cronică ambulatorie; VDRR = rahitism vitamino-D-rezistent.

crescută la pacienții cu sindrom nefrotic și la cei tratați prin dializă peritoneală cronică ambulatorie.

Depleția cronică de fosfat

Cauzele hipofosfatemiei sunt prezentate în Tabelul 75-1. Hipofosfatemia poate fi produsă de un aport alimentar deficitar în fosfor, de pierderile excesive prin urină sau fecale, sau de pătrunderea în celule. Oricare ar fi cauza, hipofosfatemia poate reduce disponibilul de săruri osoase pentru mineralizare sub nivelul critic necesar depunerii normale în osteoid.

TABELUL 75- 2 Modificări paraclinice caracteristice în rahitism

	Ca^{2+}	PO_4	25-OH-D	1,25-$(OH)_2$D	PTH_i
VDDR-I	↓	↓	N/↑	↓	↑
VDDR-II	↓	↓	N/↑	↑	↑
VDRR	N	↓	N	N/↓	N

↓ scăzut; ↑ crescut; N = normal; PTH_i = parathormon imunoreactiv; VDRR = rahitism vitamino-D-rezistent

Deoarece fosforul este prezent în numeroase alimente, este dificil să apară o deficiență selectivă de fosfor numai prin aport alimentar insuficient. Abuzul de alcool este cea mai frecventă cauză a hipofosfatemiei severe probabil datorită aportului alimentar sărac, vărsăturii, utilizării de antiacide și fostaturiei marcate. Hipofosfatemia însoțește deseori deficitul vitaminei D, mai ales când există hiperparatiroidism secundar, datorată atât scăderii absorbției intestinale, cât și creșterii excreției urinare a fosfatului. Hipofosfatemia poate fi, de asemenea, produsă de ingestia unor cantități mari de antiacide neabsorbabile, de deficite selective în reabsorbția renală tubulară a fosfatului și de anomalii tubulare renale generalizate (sindrom Fanconi), în care creșterea calciuriei, metabolismul anormal al vitaminei D și acidoza sistemică pot contribui suplimentar la defectul de mineralizare. Bolnavii cu VDRR x-linkat, denumit și hipofosfatemia X-linkată (XLH), au pierdere renală severă a fosfatului și o anomalie în activitatea 1α-hidroxilazei renale a 25-OH-D. Afecțiunea se manifestă la copii cu hipofosfatemie severă, calcemie normală, nivel normal al 25-OH-D, nivel scăzut al 1,25-$(OH)_2$D, deformări ale extremităților inferioare și alterarea creșterii (fig. 75-1; vezi și Tabel 75-2). Anomalii biologice similare au fost raportate la pacienți cu variate tumori mezenchimale, așa-numita osteomalacie oncogenică. La aceste cazuri, îndepărtarea neoplasmului normalizează anomaliile biochimice și vindecă boala osoasă.

Malabsorbția izolată a calciului

Malabsorbția calciului, independent de alte anomalii ale metabolismului vitaminei D, poate fi factor primar sau asociat

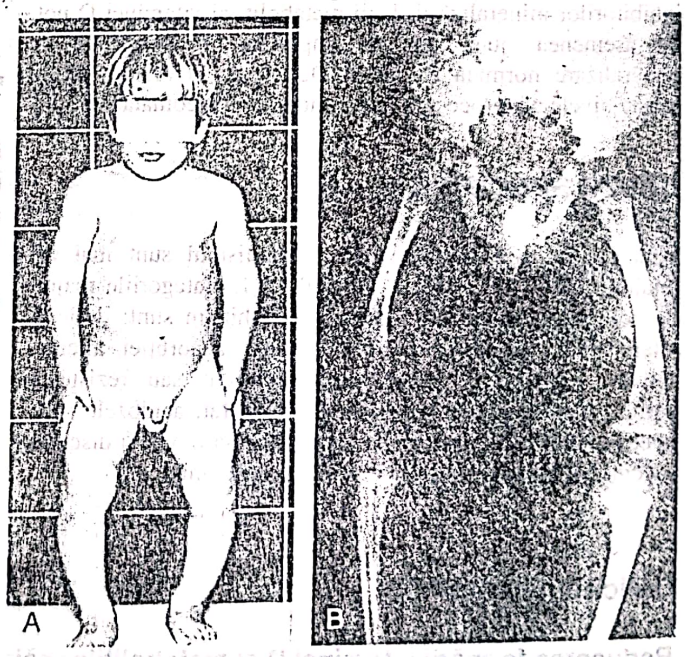


Figura 75-1

Aspectul clinic (A) și radiologic (B) al unui băiat mic cu rahitism hipofosfatemic X-linkat. Notați arcuirea marcată a membrelor inferioare, atât la nivelul femurului cât și al tibiei, cu aspect "pâlpâitor" al capetelor osoase la genunchi. (prin bunăvoința dr. Scara B. Arnaud. Din Bikle DB: Osteomalacia and rickets. In Wyngaarden J.B., Smith LH JR. Bennett JB(ed): Cecil Textbook of Medicine. Ed. a 19-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p.1408)

în dezvoltarea osteomalaciei la pacienţii care au suferit o gastrectomie parţială, o rezecţie sau un by-pass intestinal, sau au o boală intestinală generalizată precum enterita regională sau sprue. La aceşti bolnavi calcemia este, de obicei, normală sau uşor scăzută, fosfatul anorganic seric este scăzut, 25-OH-D şi 1,25-$(OH)_2$D sunt normale, iar concentraţia PTH-ului imunoreactiv (PTHi) este crescută.

Acidoza sistemică

Acidoza creşte resorbţia mineralelor din os pentru a tampona ionii de hidrogen reţenţionaţi. O reducere a pH-ului sistemic poate inhiba mineralizarea prin scăderea pH-ului la sediile de calcificare sub nivelul critic necesar mineralizării normale. În final, acidoza poate altera răspunsul tisular la vitamină D. Situaţiile care produc acidoză cronică şi sunt asociate cu rahitismul şi/sau osteomalacia includ acidoze renale tubulare proximală şi distală, ureterosigmoidostomia şi sindromul Fanconi.

Inhibitori ai mineralizarii

Antiacidele conţinând aluminiu sau dializa cu dializant bogat în aluminiu la pacienţii cu insuficienţă renală cronică pot inhibă mineralizarea, aşa cum se poate întâmpla şi după administrare de fluorură de sodiu şi etidronat disodic (EHDP).

MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic al rahitismului este, în principal, legat de durere şi deformare scheletică, fracturi pe os patologic, alunecarea epifizelor şi tulburări de creştere. Copilul este, de obicei, nepăsător, slab şi hipoton, mai ales dacă există şi deficit de vitamină D. Erupţia dentară este întârziată şi sunt obişnuite defectele smalţului dentar. Epifizele sunt lărgite, ca şi joncţiunile condrocostale, acestea din urmă realizând aspectul clasic de "mătănii rahitice". În funcţie de cauza rahitismului, copilul poate avea simptome de hipocalcemie. Dacă se aplică tratament adecvat înaintea vârstei de 4 ani, deformările scheletice sunt, de obicei, reversibile.

La adulţi, osteomalacia este deseori dificil de diagnosticat numai pe baze clinice. Durerea osoasă difuză, deseori mai accentuată în jurul şoldurilor şi slăbiciunea musculaturii proximale sunt acuzele cele mai frecvente. Examenul fizic poate evidenţia mers clătinat, slăbiciune musculară, sensibilitate osoasă şi hipotonie cu păstrarea reflexelor osteotendinoase vii.

MANIFESTĂRI DE LABORATOR ŞI RADIOLOGICE

Manifestările paraclinice depind de cauza defectului de mineralizare. Cele mai caracteristice anomalii sunt hipocalcemia uşoară, hipofosfatemia ceva mai accentuată, creşterea fosfatazei alcaline serice, calciuria la limita inferioară a normalului şi creşterea nivelului PTHi. Cu toate

TABELUL 75- 3 Manifestări paraclinice serice caracteristice în bolile osoase metabolice

	Ca^{2+}	PO_4	Fosfatază alcalină	PTH_i
Osteomalacie	N/↓	↓	↑	↑
Hiperparatiroidism primitiv	↑	↓	↑	↑
Osteoporoza	N	N	N	N

↓ = scăzut; ↑= crescut; N = normal; PTHi = parathormon imunoreactiv

că unele dintre aceste valori pot fi normale, este imposibil ca toate aceste constante să fie normale la un pacient cu osteomalacie. Nivelul seric al 25-OH-D este deseori scăzut. Nivelul seric al 1,25-$(OH)_2$D este deseori crescut în pofida scăderii valorii 25-OH-D, la pacienţii cu hiperparatiroidism secundar. Totuşi, nivelul 1,25-$(OH)_2$D poate fi uneori scăzut, mai ales la pacienţi cu boală renală. Densitatea minerală osoasă poate fi scăzută, normală sau chiar crescută, în funcţie de cauza defectului de mineralizare. O comparaţie între manifestările tipice de laborator ale osteomalaciei, hiperparatiroidismului primitiv şi osteoporozei este prezentată în Tabelul 75-3.

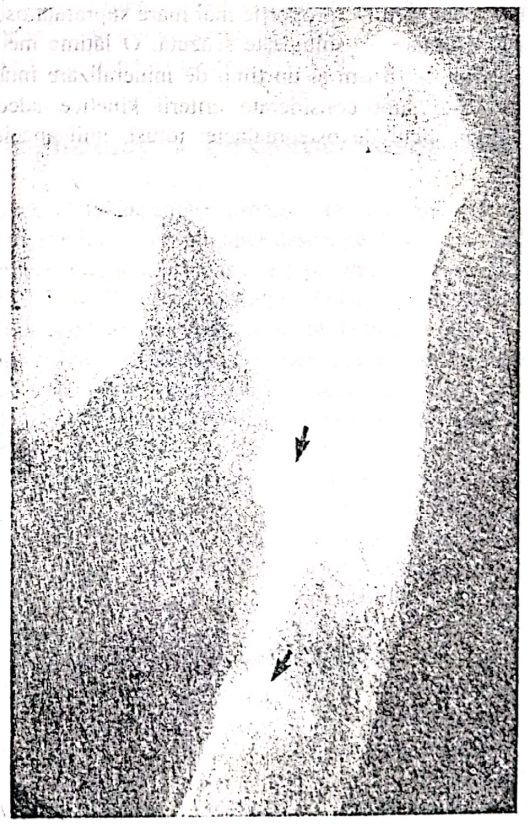


Figura 75-2

Pseudofracturi (zone Looser) la nivelul feţei mediale a femurului unui pacient cu osteomalacie.(prin bunăvoinţa dr. Daniel Rosenthal).

Manifestările radiologice în osteomalacie sunt, de obicei, nespecifice şi constau numai din osteopenie difuză. Trabeculele sunt slab definite, joncțiunea corticomedulară este voalată şi corticala este subțiată. Singura modificare radiologică specifică este pseudofractura sau zona Looser. Clasic, pseudofracturile sunt bilaterale şi simetrice, orientate perpendicular pe suprafața osului (Fig. 75-2). Sunt mai frecvent localizate pe suprafața concavă a femurului proximal, pe colul femural, ramurile pubian şi ischial ale coxalului, bazin, coaste şi marginile axilare ale scapulei.

În rahitism, cea mai caracteristică anomalie apare la nivelul platoului de creştere epifizar care este lărgit. Lărgirea platoului de creştere conduce la aspect pâlpâitor, în cupă şi suprapus al metafizelor (vezi Fig. 75-1). La nivelul oaselor rahitice apar arcuirea oaselor lungi, scolioză, aspect de clopot al toracelui, invaginarea baziliară a craniului şi protruzia acetabulară.

DIAGNOSTIC

În osteomalacie şi rahitism, mineralizarea osteoidului (şi a cartilajului în rahitism) nu ține pasul cu formarea țesutului osteoid. Diagnosticul de rahitism este, de obicei, evident pe baze clinice şi radiologice, în timp ce diagnosticul de osteomalacie este mai bine precizat prin biopsie osoasă din creasta iliacă după dubla marcare cu tetraciclină. La pacienții cu osteomalacie, lamelele de osteoid sunt mai largi decât normal şi acoperă într-o proporție mai mare suprafața osoasă, iar rata de formare a osului este scăzută. O lățime medie a lamei osteoide > 15 µm şi un timp de mineralizare întârziat peste 100 zile sunt considerate criterii kinetice adecvate pentru diagnosticul de osteomalacie; totuşi, unii specialişti impun pentru dagnostic creşterea absolută a volumului osteoid total şi creşterea numărului de lamele osteoide.

TRATAMENT

Datorită diversității etiologice a osteomalaciei şi rahitismului este dificil de a generaliza indicațiile terapeutice. Majoritatea bolnavilor necesită terapie cu calciu şi vitamină D, iar unii necesită suplimentarea de fosfat. La pacienții cu deficit de vitamină D, administrarea acesteia produce o creştere rapidă a nivelului fosfatului anorganic seric. La inițierea terapiei, calcemia se poate reduce tranzitor înainte de revenirea la valorile normale. Normalizarea concentrațiilor fosfatazei alcaline serice şi a PTHi poate dura câteva luni. La bolnavii cu hipofosfatemie severă, ca în VDRR, terapia cu fosfat per os este asociată cu o creştere rapidă a fosfatului anorganic seric, care este deseori însoțită de o uşoară scădere a calcemiei, reducerea excreției urinare a calciului şi creşterea tranzitorie a nivelului seric al PTHi. Tratamentul asociat cu vitamină D şi fosfați la bolnavii cu VDRR accelerează vindecarea leziunilor osoase şi permite folosirea unor doze mai mici de fosfați oral.

BIBLIOGRAFIE

Favus MJ(ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, ed. a 2-a, New York, Raven Press, 1993.

Goldring SR, Krane SM, Avioli LV: Disorders of calcification Osteomalacia and rickets. *In* DeGroot LJ(ed): Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1204-1227.

76

Osteoporoza

CONSIDERAȚII GENERALE

Osteoporoza, cel mai frec vent tip de boală osoasă metabolică, este caracterizată prin reducerea paralelă a mineralelor osoase şi matricei osoase, astfel încât osul este în cantitate scăzută, dar cu o compoziție normală. Osteoporoza afectează 20 de milioane de americani şi conduce la aproximativ 1,3 milioane de fracturi/an în SUA. Pe parcursul vieții, femeile pierd în jur de 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar 30% din totalitatea femeilor albe aflate în postmenopauză vor avea eventual, fracturi osteoporotice. La vârste foarte înaintate, 1/3 din totalul femeilor şi 1/6 din totalul bărbaților vor avea o fractura de şold. În SUA, costul anual al îngrijirilor medicale şi al pierderii de productivitate datorate osteoporozei depăşeşte 10 bilioane USD.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENIE

În orice moment, densitatea osoasă depinde atât de vârful densității osoase atins pe parcursul dezvoltării, cât şi de pierderea osoasă ulterioară din perioada adultă (Fig. 76-1). Astfel, osteopenia poate fi consecința creşterii osoase pubertare deficiente, a pierderii osoase accelerate în viața adultă sau a ambelor mecanisme.

Determinanți ai densității osoase maxime

Densitatea osoasă creşte dramatic în timpul pubertății sub acțiunea steroizilor gonadali şi poate atinge valori aproape duble la adulții tineri, comparativ cu copiii. Alți factori care influențează densitatea osoasă maximă sunt enumerați în Tabelul 76-1. Impactul factorilor genetici a fost demonstrat în mai multe feluri. De exemplu, densitatea osoasă este mai redusă la fiicele femeilor cu osteoporoză decât la cele ale căror mame nu au osteoporoză. Mai mult, concordanța densității osoase este mult mai mare printre gemenii monozigoți față de cei dizigoți. Date recente sugerează că majoritatea diferențelor genetice în densitatea osoasă pot fi justificate de o genă strâns legată de gena receptorului vitaminei D, poate însăşi gena receptorului. O analiză largă, încrucişată pe bărbați şi femei de rasă albă a relevat că variațiile alelice ale genei receptorului vitaminei D sunt asociate cu diferențe absolute în densitatea osoasă de 10-12%, diferențe la fel de mari ca cele produse de un deficit estrogenic cu durata de 5 ani. Totuşi, alte studii nu au găsit diferențe similare în densitatea osoasă asociate cu polimorfismul genei receptorului vitaminei D.

Bărbații au densitate osoasă mai mare decât femeile, iar subiecții de rasă neagră au o densitate osoasă mai mare decât albii. Bărbații cu antecedente de pubertate constituțional întârziată au scăderea densității osoase maxime, ceea ce poate avea semnificație patogenică în apariția osteoporozei la unii bărbați. Modificări similare au fost raportate la femeile cu menarhă întârziată. Unele studii efectuate la gemeni identici sugerează că suplimentarea moderată de calciu poate amplifica creşterea osoasă prepubertară. Au fost, de asemenea, raportate anumite asocieri între densitatea osoasă maximă şi activitatea fizică.

Cauze fiziologice de pierdere osoasă la adult

După ce vârful densității osoase este atins, densitatea osoasă rămâne stabilă câțiva ani, apoi descreşte. Dovezi considerabile susțin că pierderea osoasă începe înaintea menopauzei la femei şi între 20-40 ani la bărbați. Odata menopauza instalată, rata pierderii osoase este accelerată de câteva ori la femei. În timpul primilor 5-10 ani de menopauză osul trabecular se pierde mai repede decât osul cortical, cu o rata de 2-4% şi respectiv, 1-2% pe an. În această perioadă de timp o femeie poate pierde 10-15% din osul cortical şi 25-30% din osul trabecular, pierdere care poate fi prevenită prin terapie estrogenică de substituție. Mai mult, rata pierderii osoase variază considerabil între femei. O categorie de femei la care osteopenia este mai severă decât ar fi de aşteptat pentru vârsta lor este considerată a avea osteoporoză "postmenopauză" sau tip I (Fig. 76-2). Clinic, osteoporoza tip I prezintă fracturi prin "strivire" vertebrală sau fracturi Colles. Mecanismul prin care deficitul de estrogeni conduce la pierdere osoasă nu este încă stabilit. Dovezi recente sugerează că deficitul estrogenic poate creşte producția locală de citokine resorbitive osoase precum interleukina (IL)-1, IL-6 şi factorul de necroză tumorală. Deoarece estrogenii stimulează producția locală a unor factori de creştere precum factorul de creştere insulin-like 1 şi factorul de transformare a creşterii β, care favorizează formarea osoasă, deficitul estrogenic ar putea diminua

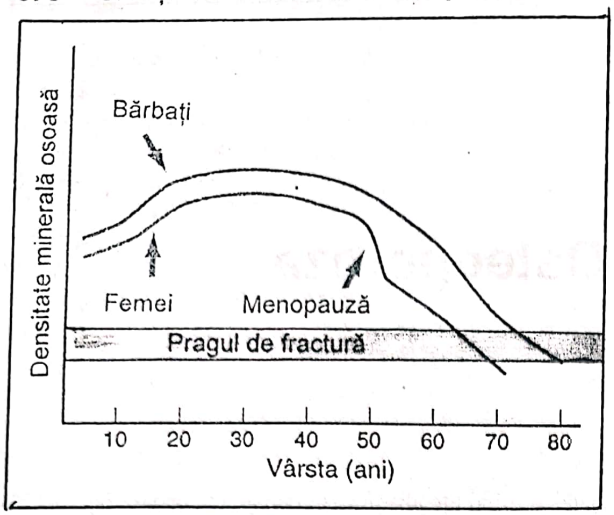


Figura 76-1

Densitatea minerală a osului cortical versus vârsta la bărbați și femei. Femeile au un vârf mai redus al densității osului cortical decât bărbații și cunosc o perioada de pierdere osoasă rapidă în momentul menopauzei, astfel atingând pragul de fractură (nivelul densității osoase la care riscul dezvoltării fracturilor osteoporotice începe să crească) mai devreme decât bărbații.

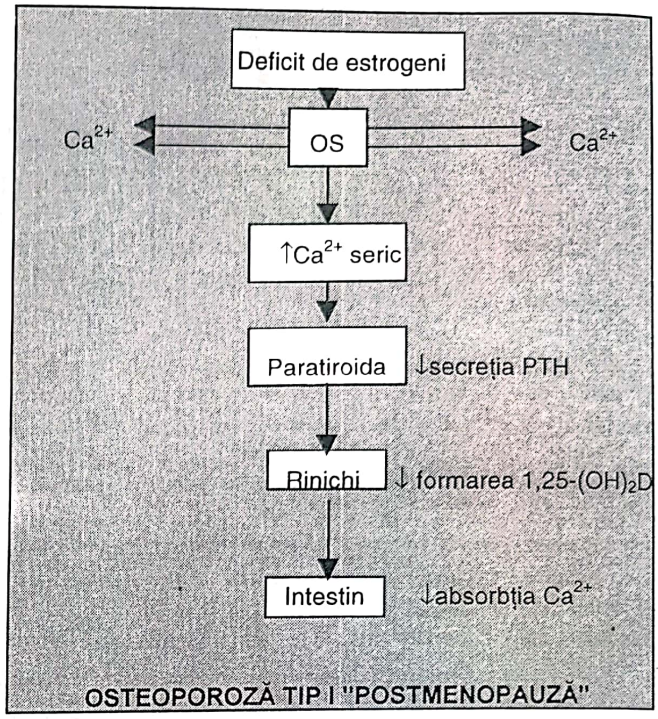


Figura 76-2

Anomaliile fiziologice la femei cu osteoporoză tip I ("postmenopauză).

formarea osoasă. Deficitul de estrogeni creşte sensibilitatea scheletului la efectul resorbtiv al parathormonului. Ca urmare, deficitul de estrogeni conduce la o uşoară creştere a nivelelor serice de calciu. Conform unei ipoteze, creşterea calciului seric deprimă secreția parathormonului, în felul aceasta scăzând formarea renală a 1,25-$(OH)_2$ vitaminei D, care limitează apoi absorbția intestinală a calciului (vezi Fig. 76-2). În final, descoperirea receptorilor pentru estrogeni la nivelul osteoblaştilor sugerează că deficitul de estrogeni poate, de asemenea, altera în mod direct formarea osoasă.

Odată încheiată perioada de pierdere osoasă rapidă postmenopauză, pierderea osoasă continuă într-un ritm mai lent toată viața. Osteopenia rezultată din procesul normal de îmbătrânire care apare atât la femei, cât şi la bărbați a fost denumită osteoporoza tip II sau "senilă". (Fig. 76-3). Întrucât osteoporoza tip II este asociată cu o scădere mai echilibrată a masei osoase corticale şi trabeculare, apar mai frecvent fracturi ale şoldului, bazinului, articulației pumnului, humerusului proximal, tibiei proximale şi corpilor vertebrali. Factorii care pot fi implicați în patogenia osteoporozei tip II includ (1) un defect primar în capacitatea rinichiului de a sintetiza 1,25-$(OH)_2$ vitamină D şi/sau scăderea sensibilității intestinului la 1,25-$(OH)_2$D ceea ce diminuă absorbția calciului şi conduce la un discret hiperparotiroidism secundar; şi (2) o scădere a formării osului de către osteoblaşti pe măsură înaintării în vârstă. În sfârşit, se poate afirma că diferențierile între osteoporoza tip I şi tip II sunt adesea arbitrare şi pot exista suprapuneri considerabile între cele două sindroame.

TABELUL 76- 1 Factori care pot afecta masa osoasă maximă

Sex
Rasă
Factori genetici
Steroizi gonadali
Hormon de creştere
Momentul instalării pubertății
Aportul exogen de calciu
Efortul fizic

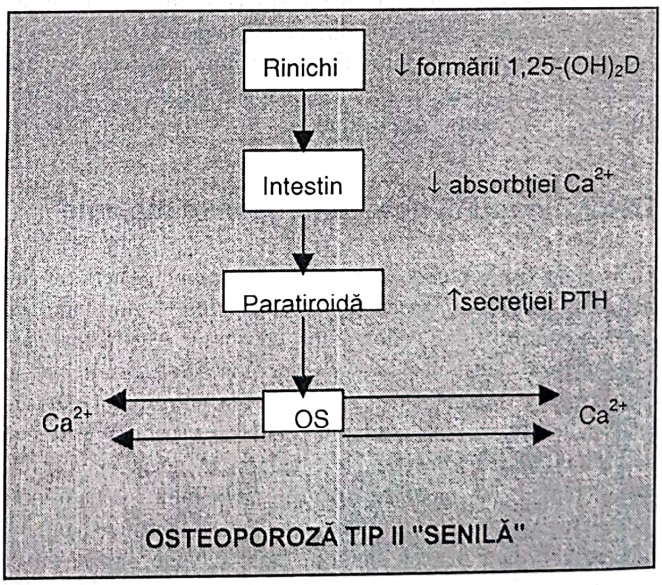


Figura 76-3

Anomaliile fiziologice la femei cu osteoporoză tip II ("senilă")

Cauze secundare ale pierderii osoase la adult

Multe dintre anomaliile care pot conduce la osteoporoză independent de efectele normale ale menopauzei la femei şi ale îmbătrânirii la ambele sexe, sunt prezentate în Tabelul76-2. Aceste condiţii trebuie luate în considerare atunci când este evaluat un pacient cu osteoporoză şi ele includ: excesul endogen sau exogen de glucocorticoizi, hipogonadismul, hipertiroidismul, hiperparatiroidismul, deficitul vitaminei D, boli gastrointestinale, anomalii ale măduvei osoase, imobilizarea, bolile ţesutului conjunctiv, anumite medicamente.

MANIFESTĂRI CLINICE

Osteoporoza este asimptomatică dacă nu este complicată de o fractură - de obicei, o fractură prin compresie vertebrală sau o fractură a pumnului, şoldului, coastelor, bazinului, sau humerusului. Fracturile prin compresie vertebrală, (tasări) apar deseori la suprasolicitări minime, ca de exemplu strănut, încovoiere sau ridicarea unui obiect uşor. Mai frecvent implicate sunt regiunile dorsală (medie şi inferioară) şi lombară superioară. Durerea de spate debutează acut, iradiază lateral în flancuri şi anterior, pentru ca apoi să se reducă treptat în decurs de câteva săptămâni. Bolnavii cu multiple fracturi care produc deformarea coloanei vertebrale pot acuza o durere cronică de spate care este agravată în ortostatism. Asemenea pacienţi pierd din înălţime şi pot dezvolta o cifoză dorsală caracteristică asociată cu lordoza cervicală, cunoscută sub numele de "cocoaşa văduvei bogate". La unii pacienţi colapsul vertebral poate apare lent şi asimptomatic. Fracturile de şold sunt fie ale colului femural, fie intertrohanteriene.

Fracturile de şold sunt asociate cu căderile, apărând fie ca rezultat al unor traumatisme moderate, fie, în unele cazuri, înainte de cădere. Probabilitatea de producere a unei fracturi de şold în timpul unei căderi depinde şi de direcţia de cădere; fracturile apar mai probabil dacă persoana cade pe o parte. Complicaţiile fracturilor de şold au o rată a mortalităţii de 15-20% la bolnavii vârstnici şi conduc la incapacitate fizică severă cu necesitatea unei îngrijiri medicale la domiciliu pe termen lung, la mulţi alţi bolnavi.

Modificări radiologice

O radiografie caracteristică pentru osteoporoza coloanei vertebrale este prezentată în Figura 76-4. Datorită pierderilor de os trabecular din corpii vertebrali, platourile vertebrale apar accentuate. Deformarea vertebrală poate lua forma colaps-ului (reducerea înălţimii corpului vertebral atât anterior, cât şi posterior), a pensării anterioare (reducerea înălţimii anterior), sau a deformării numită „vertebra de peşte'' (datorată micşorării platourilor subcondrale şi expansiunii discurilor intervertebrale). Protruzia discurilor intervertebrale în corpii vertebrali produce "nodulii Schmorl". În absenţa fracturilor, radiografiile sunt indicatori puţin sensibili ai pierderii osoase deoarece este necesară o reducere substanţială a masei osoase pentru ca aceasta să fie vizibilă pe radiografii.

TABELUL 76- 2 Cauze secundare de osteoporoză

Boli endocrine
Hipogonodism feminin
Hiperprolactinemie
Amenoree hipotalamică
Anorexie nervoasă
Insuficienţă ovariană prematură şi primară
Hipogonodism masculin
Insuficienţă gonadică primară (ex: sindrom Klinefelter)
Insuficienţă gonadică secundară (ex: hipogonadism hipogonadotropic idiopatic).
Pubertate întârziată
Hipertiroidism
Hiperparatiroidism
Hipercortizolism
Deficit al hormonului de creştere
Boli gastrointestinale
Gastrectomie subtotală
Sindroame de malabsorbţie
Icter obstructiv cronic
Ciroză bilară primitivă şi alte ciroze
Alactazie
Afecţiuni ale măduvei osoase hematogene
Mielom multiplu
Limfom
Leucemie
Anemii hemolitice
Mastocitoză sistemică
Carcinom diseminat
Boli ale ţesutului conjunctiv
Osteogeneza imperfecta
Sindrom Ehlers-Danlos
Sindrom Marfan
Homocistinuria
Medicamente
Alcool
Heparină
Glucocorticoizi
Tiroxină
Anticonvulsivante
Agoniştii gonadoliberinei (hormonul eliberator al gonadotropinei)
Ciclosporină
Chimioterapice
Cauze diverse
Imobilizare
Artrită reumatoidă

DIAGNOSTIC

Diagnosticul osteopeniei poate fi realizat fie prin evidenţierea unei fracturi tipice prin fragilitate, fie măsurând densitatea minerală osoasă, caz în care reducerea densităţii osoase sub limita inferioară a normalului considerat pentru adulţii tineri de acelaşi sex stabileşte diagnosticul. Majoritatea subiecţilor cu osteopenie au osteoporoză, deşi numai analiza histomorfometrică a osului poate distinge cu siguranţă osteoporoza de osteomalacie. Sunt disponibile o serie de tehnici pentru măsurarea densităţii minerale osoase în scheletul axial şi al membrelor (Tabel 76-3). Studii prospective extinse au demonstrat ca măsurarea densităţii osoase la nivelul radiusului proximal sau distal, a calcaneului, femurului proximal sau coloanei vertebrale poate prognoza riscul dezvoltării tipurilor principale de fracturi osteoporotice, inclusiv fractura de şold.

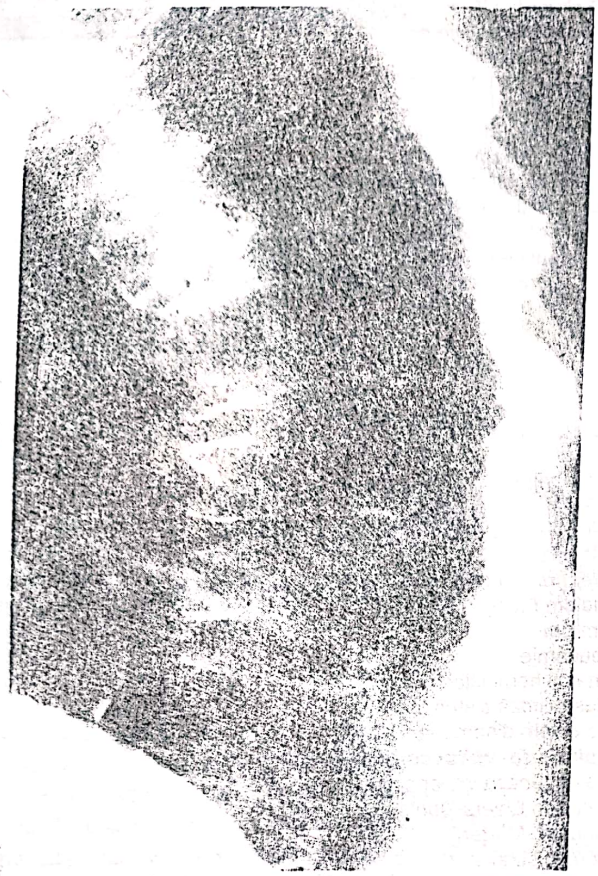


Figura 76-4

Radiografia arată radiotransparență, fracturi prin compresie şi cifoză a coloanei vertebrale la un bolnav cu osteoporoză.

Dintre tehnicile disponibile, tomografia computerizată cantitativă (QCT) a coloanei vertebrale este cea mai sensibilă metodă pentru diagnosticul osteopeniei, deoarece măsoară exclusiv osul trabecular din corpii vertebrali. Totuşi, din cauza costului ridicat, a dozei mari de radiații şi a reproductibilității relativ slabe, nu este o tehnică ideală atunci când se urmăresc măsurători repetate pentru a identifica micile modificări ale densității osoase.

Absorbțiometria unifotonică la nivelul antebrațului proximal are o precizie bună şi o expunere redusă la radiații, dar este puțin sensibilă pentru detectarea osteopeniei întrucât măsoară osul cortical care se pierde mai lent decât osul trabecular în menopauza precoce. Absorbțiometria bifotonică (DPA), prima tehnică disponibilă pentru măsurarea densității osoase la nivelul coloanei vertebrale şi şoldului, este limitată de slaba reproductibilitate, timpul lung de examinare şi de artefacte. Pentru majoritatea pacienților, metoda de elecție pentru măsurarea densității minerale osoase este dubla absorbțiometrie cu raze X (DXA) la nivelul coloanei lombare sau a şoldului. Deoarece DXA de coloană vertebrală în proiecție anteroposterioară include atât corpii vertebrali bogați în os trabecular, cât şi elementele posterioare ale coloanei bogate în os cortical, metoda nu este la fel de sensibilă ca QCT pentru detectarea pierderii precoce de os trabecular. Totuşi, DXA este preferabilă QCT în majoritatea situațiilor datorită preciziei mai mari, iradierii mai reduse, timpului de examinare mai scurt şi costului mai scăzut. Noile aparate de DXA pot măsura densitatea minerală osoasă a coloanei atât în proiecție anteroposterioară cât şi în proiecție laterală. DXA a coloanei vertebrale în proiecție laterală este mai sensibilă decât DXA anteroposterioară pentru identificarea osteoporozei, deşi reproductibilitatea sa este ceva mai slabă.

TABELUL 76- 3 Tehnici pentru măsurarea densității minerale osoase

Sedii măsurate	Precizie (%)	Acuratețe (%)	Timp de expunere (min)	Doza de radiație (mremi)
Tomografie computerizată cantitativă (QCT)	2-10	5-20	10-15	100-1000
Coloana vertebrală lombară				
Absorbțiometria unifotonică (SPA)	1-3	4-6	3-5	10-20
Radius proximal				
Radius distal				
Calcaneu				
Absorbțiometria bifotonică (DPA)	2-6	4-10	20-45	10-15
Coloana lombară AP				
Coloana lombară lateral				
Femur proximal				
Corporală totală				
Dubla absorbțiometrie cu raze X (DEXA)	1-2	3-5	2-8	1-3
Coloana lombară AP				
Coloana lombară lateral				
Radius proximal				
Radius distal				
Femur proximal				
Corporală totală				

* Pentru SPA, cifrele se referă la măsurătorile radiusului proximal. Pentru DPA şi DEXA, cifrele se referă la măsurătorile anteroposterioare ale coloanei vertebrale lombare.

La bolnavii cu diagnostic stabilit de osteoporoză, mai ales dacă densitatea osoasă este mult mai redusă decât la persoanele de aceeaşi vârstă şi acelaşi sex, trebuie luate în considerație posibile cauze secundare de osteoporoză. La majoritatea bolnavilor sunt suficiente anamneza şi examenul fizic îndreptate asupra factorilor care afectează masa osoasă maximă (Tabel 76-1) şi cauzelor secundare de osteoporoză (Tabel 76-2), precum şi teste de laborator ţintite. Nivelele calciului seric, fosfatului anorganic şi fosfatazei alcaline din ser sunt, de obicei, normale la bolnavii cu osteoporoză, deşi cea din urmă poate fi tranzitor crescută ca urmare a unei fracturi. Alte analize biochimice de rutină pot ajuta la excluderea bolilor renale şi hepatice iar numărătoarea completă a elementelor figurate ale sângelui poate descoperi o anomalie hematologică sau mieloproliferativă. Deoarece mielomul multiplu poate mima osteoporoza de involuție, trebuie luat în considerație la bolnavii cu osteoporoză, mai ales la cei cu boală severă. Pentru excluderea hiperparatiroidismului şi a deficitului de vitamină D sunt indicate determinările parathormonului seric şi ale nivelului 25-OH- vitaminei D. Dacă este suspectată tireotoxicoza trebuie verificat nivelul seric al hormonului stimulator al tiroidei (TSH). La bărbații cu osteoporoză inexplicabilă trebuie măsurat nivelul testosteronului seric. Nu a fost stabilită utilitatea clinică a determinărilor marker-ilor biochimici ai formării osului (osteocalcina serică, fosfataza alcalină specifică osului, propeptidul carboxiterminal al procolagenului tip 1) şi ai resorbției osoase (hidroxiprolina urinară, piridinolina cross-linkată urinară, N-telopeptidele cross-linkate ale colagenului tip-1 în urină). Aceşti markeri ar putea fi utili în prognozarea ratei de pierdere osoasă sau în aprecierea răspunsului la tratament. În sfârşit, la bolnavi selecționați, biopsia de creasta iliacă după dubla marcare cu tetraciclină poate fi utilă, în special pentru diferențierea osteoporozei de osteomalacie.

TRATAMENT

În prezent, nu este posibilă refacerea masei osoase în cazul unei osteoporoze instalate. Totuşi, intervenția precoce poate preveni osteoporoza la majoritatea persoanelor, iar intervenția tardivă poate opri progresia bolii. Dacă este prezentă o cauză secundară de osteoporoză tratamentul specific are scopul de a corecta anomalia de fond. Pe parcursul fazei acute a tasării vertebrale se urmăreşte îndepărtarea durerii cu analgezice, miorelaxante, căldură, masaj şi/sau repaus. Numeroşi pacienți cu disconfort datorat fracturilor osteoporotice sau deformărilor beneficiază de un tratament fizic bine stabilit. Unii bolnavi par a beneficia de aplicarea unui corset sau a unui brâu ortopedic. Efecte favorabile asupra masei osoase au exercițiile fizice, atât cele cu purtare de greutate cât şi cele fără purtare de greutate. Pentru majoritatea pacienților sunt indicate exercițiile fizice de întărire a musculaturii abdominale şi a spatelui şi deseori, este utilă consultarea unui fizioterapeut cu experiență în tratarea bolnavilor cu osteoporoză. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita căderile. Terapia farmacologică urmăreşte prevenirea pierderii în continuare a masei osoase şi scăderea riscului unei viitoare fracturi.

Calciu

Pe măsura înaintării în vârstă scad atât aportul alimentar de calciu, cât şi absorbția fracționată a calciului în intestin. Majoritatea femeilor la menopauză consumă mai puțin de 500mg calciu/zi, mult sub necesarul zilnic recomandat în SUA, care este de 800-1000mg/zi. Se pare că aportul de calciu poate întârzia, dar nu opri, pierderea de os cortical din antebraț la femei în primii ani de menopauză. Majoritatea studiilor nu au putut demonstra efectul protector al calciului asupra pierderii osoase de la nivelul coloanei vertebrale lombare la femeile în menopauză precoce. Terapia cu calciu pare mai eficientă în oprirea pierderii osoase în menopauza tardivă, deşi unele studii arată că oprirea pierderii osoase nu este completă. Majoritatea specialiştilor recomandă un aport zilnic de 1000-1500mg/zi de calciu la femei în postmenopauză, aport asigurat fie din dietă, fie prin suplimentare de calciu. Întrucât calciul poate creşte densitatea osoasă maximă, rația alimentară recomandată în SUA pentru adolescenți şi adulții tineri este de 1500mg calciu/zi.

Estrogeni

Terapia de substituție estrogenică pe cale orală sau transdermică previne pierderea osoasă la femeile cu deficit de estrogeni, indiferent de momentul inițierii tratamentului. Deoarece pierderea osoasă este mai rapidă în primii ani ai menopauzei, beneficiile terapiei cu estrogeni sunt probabil mai mari dacă este începută înainte de pierderea unei cantități importante de masă osoasă. Studii caz-control sugerează că tratamentul de înlocuire cu estrogeni la femei în postmenopauză reduce semnificativ riscul fracturilor de antebraț, vertebre, bazin şi şold. Doza minimă eficace de estrogeni pentru a preveni pierderea osoasă este de 0,625 mg/zi estrogeni conjugați, 2 mg/zi estradiol, 25 µg/zi etinilestradiol sau 50 µg/zi estrogeni administrați transdermic, deşi unele studii au arătat că şi doze mai mici de estrogeni conjugați (0,3 mg/zi) pot preveni pierderea osoasă când sunt administrați în asociere cu aport suficient de calciu. Nu a fost stabilit cât timp trebuie continuată terapia estrogenică de substituție.

Decizia de administrare a tratamentului cu estrogeni este influențată de câțiva factori şi trebuie individualizată. La unele femei, estrogenii sunt indicați pentru a ameliora simptomele induse de menopauză. La altele, perspectiva aderării la un program terapeutic care va produce ciclu menstrual este inacceptabilă. Când se administrează fără progesteron concomitent, terapia de substituție cu estrogeni creşte riscul apariției carcinomului endometrial. Ca urmare, la femeile al căror uter este intact, substituția cu estrogeni trebuie asociată cu o progestină, administrate fie ciclic (ex: 5-10 mg medroxiprogesteron acetat pentru 12-14 zile în fiecare lună), fie continuu (ex: 2,5 mg/zi medroxiprogesteron acetat). Acest din urmă regim terapeutic elimină, adeseori, sângerările menstruale după o perioadă inițială de 3-6 luni în care pot apare sângerări neregulate. La femeile cu histerectomie estrogenii trebuie administrați zilnic, fără asocieri medicamentoase.

Relația dintre terapia de substituție estrogenică pe de o parte şi neoplasmul mamar sau bolile cardiovasculare pe de altă parte, a făcut obiectul a numeroase studii, dar rămâne încă neclară. Unele studii sugerează că utilizarea estrogenilor în postmenopauză, în special terapia continuă timp de 5-10 ani, este asociată cu un risc crescut al cancerului mamar, deşi alte studii nu au putut confirma o asemenea corelație. Numeroase studii caz-control şi populaționale au raportat o scădere a riscului de boală coronariană majoră cu circa 40-50% sub tratament substitutiv cu estrogeni. Totuşi, nu poate fi exclus complet riscul de eroare la aceste studii nerandomizate, datorită selecției bolnavilor sau supravegherii diagnostice inadecvate. Deşi, estrogenii reduc cert nivelul LDL-colesterolului, efectele lor benefice asupra bolii ischemice coronariene pot fi legate de acțiunile directe asupra funcției peretelui vascular sau asupra factorilor coagulării.

Calcitonina

Calcitonina pare să reducă pierderea osoasă spinală atât precoce, cât şi tardiv în menopauză, cu toate că pierderea osoasă la nivelul membrelor (adică de os cortical) continuă. Efectul terapiei cu calcitonină asupra ratei fracturilor osteoporotice nu a fost bine studiat. În prezent, calcitonina este disponibilă în administrare parenterală, dar şi intranazală. Doza recomandată este de 100 UI subcutanat sau 200 UI intranazal zilnic, în asociere cu doze adecvate de calciu şi vitamină D, însă este posibil ca doze mai mici de calcitonină să aibă aceeaşi eficacitate. Efectele adverse precum greața şi congestia facială sunt obişnuite la administrarea parenterală, dar sunt rare pentru calea subcutanată. În plus, calcitonina pare să aibă efect analgezic semnificativ, astfel încât poate fi utilă mai ales la bolnavii cu osteoporoză care au dureri cronice legate de fracturi sau deformări scheletice.

Bifosfonații

Bifosfonații inhibă resorbția osoasă osteoclazică şi reprezintă un important mijloc terapeutic în osteoporoză. Până recent, singurul biofosfonat disponibil pentru administrarea orală în SUA a fost etidronatul, deşi nu este aprobat de Administrația Alimentelor şi Medicamentelor (FDA) pentru tratamentul osteoporozei. Studii prospective au demonstrat că etidronatul ciclic administrat timp de 2-3 ani la femei cu menopauză tardivă creşte uşor densitatea minerală osoasă spinală şi reduce incidența fracturilor vertebrale. Efectul terapiei continue cu etidronat pentru mai mult de 2-3 ani asupra ratei fracturilor nu este clar. Date recente sugerează ca etidronatul previne pierderea osoasă şi în perioada precoce a menopauzei. Doza uzuală de etidronat este de 400 mg/zi în primele 2 săptămâni ale fiecărui trimestru. Pentru a asigura o absorbție adecvată, trebuie administrat pe stomacul gol.

Alendronatul, un bifosfonat de generația a II-a, care este de circa 50 de ori mai activ decât etidronatul a fost recent aprobat de FDA pentru tratamentul osteoporozei la femei în postmenopauză. Terapia cu alendronat creşte densitatea osoasă la nivelul coloanei vertebrale şi şoldului, reducând riscul de producere a fracturilor vertebrale şi non-vertebrale. Doza recomandată este de 10mg alendronat/zi, administrate după postul alimentar nocturn, cu cel puțin 30 minute înaintea ingestiei de alimente. Alți bifosfonați, inclusiv tiludronat şi risedronat sunt, în prezent, în faza de studiu clinic.

Vitamina D şi metaboliții săi

Multe persoane vârstnice au risc de a dezvolta deficit de vitamină D datorită reducerii ingestiei vitaminei D, expunerii insuficiente la soare şi scăderii capacității pielii de a sintetiza vitamină D. Mai mult încă, este alterată capacitatea de conversie a 25-OH vitaminei D în 1,25-$(OH)_2$ vitamină D. Scăderea formării vitaminei D şi a absorbției calciului la vârstnici poate conduce la hiperparatiroidism secundar şi pierdere osoasă accelerată.

Doze mici de vitamină D (800UI/zi) asociate cu calciu reduc dramatic incidența fracturilor de şold şi a altor fracturi non-vertebrale la femeile în vârsta. Pentru că nu a fost raportată toxicitatea unor astfel de doze de vitamină D, această terapie poate fi recomandată la toate femeile în postmenopauză. Utilizarea 1,25-$(OH)_2$ vitaminei D ca tratament pentru osteoporoza din postmenopauză este mai controversată. Deşi s-a raportat ca 0,5 μg 1,25-$(OH)_2$D/zi asociat cu calciu mențin masa osoasă vertebrală şi scad rata fracturilor, nu este clar dacă terapia cu 1,25-$(OH)_2$ vitamină D este superioară tratamentului cu doze fiziologice de vitamină D. Deoarece indicele terapeutic al 1,25-$(OH)_2$ vitaminei D este mic, utilizarea sa ar trebui rezervată bolnavilor care nu pot primi alte tipuri de tratament farmacologic.

Terapii de viitor

Câțiva noi agenți terapeutici se află, în prezent, în studiu clinic. Antiestrogenii, ca de exemplu tamoxifen, pot preveni pierderea de masă osoasă la femei în postmenopauză. Este cercetat un alt antiestrogen, raloxifen, care pare să prevină pierderea osoasă fără a induce hiperplazie endometrială. Este bine cunoscut faptul că fluorura de sodiu creşte densitatea osoasă a coloanei vertebrale. Totuşi, tratamentul tradițional cu fluorură de sodiu nu a redus riscul fracturilor vertebrale, ba chiar a crescut incidența fracturilor oaselor lungi ale membrelor. Recent, s-a arătat ca doze mici ale unui preparat de fluorură de sodiu cu eliberare lentă au crescut densitatea osoasă vertebrală fără să accelereze pierderea de os cortical şi au redus incidența fracturilor coloanei vertebrale. Parathormonul, administrat intermitent în doze mici, este un stimulator puternic al formării osoase osteoblastice. Un studiu recent a demonstrat că parathormonul poate preveni pierderea osoasă la femei tinere cu deficit estrogenic sever. Unele studii în desfăşurare urmăresc să determine dacă administrarea intermitentă de parathormon poate reduce osteoporoza deja instalată.

PIERDEREA OSOASĂ INDUSĂ DE GLUCOCORTICOIZI

Pierderea osoasă este o complicație frecventă a excesului de glucocorticoizi. Cele mai importante efecte adverse ale glucocorticoizilor asupra metabolismului osos par deprimarea activității osteoblaștilor și inhibarea absorbției intestinale a calciului independent de vitamina D. Poate fi, de asemenea, importantă creșterea activității osteoclaștilor.

Capacitatea glucocorticoizilor de a deprima formarea osului pare mediată, cel puțin parțial, de supresia secreției locale (în os) a factorului de creștere insulin-like 1.

Administrarea glucocorticoizilor are ca efect predominant asupra scheletului pierderea de os trabecular, deși scade și masa osoasă corticală. Pierderea osoasă este mai rapidă în primele 6-12 luni de tratament, dar pierderea osoasă accelerată pare să continue pe toată durata terapiei.

Tratamentul de prevenire a pierderii osoase trebuie luat în considerare la cazurile la care se preconizează menținerea corticoterapiei mai mult de câteva luni, mai ales dacă este vorba de femei cu deficit estrogenic, sau când se utilizează doze mari de glucocorticoizi. Studii restrânse au sugerat că pierderea osoasă vertebrală la pacienții tratați îndelungat cu glucocorticoizi poate fi prevenită prin administrare de calcitonină subcutanat sau intranazal, precum și de etidronat ciclic. Un studiu controlat a demonstrat că doze de 0,5-1 μg calcitriol/zi asociat cu 1000 mg calciu/zi previn pierderea osoasă pentru cel puțin 1 an, la pacienții care încep tratament cu glucocorticoizi. Totuși, datorită riscului de hipercalciurie și/sau hipercalcemie bolnavii tratați cu calcitriol trebuie atent monitorizați. Terapia cu calcitriol pare mai logică la bolnavii cu excreție urinară joasă a calciului, sugestivă pentru absorbția intestinală redusă de calciu și trebuie evitată la pacienții cu hipercalciurie. Doze substitutive fiziologice de vitamină D (400 UI/zi) pot fi recomandate fără riscuri la toți bolnavii care primesc glucocorticoizi, iar suplimentarea de calciu (1000 mg/zi) trebuie adaugată, cu excepția cazurilor în care excreția urinară a calciului este excesivă.

BIBLIOGRAFIE

Christiansen CC(ed): Consensus Development Conference on Osteoporosis. Am. J. Med. 1993; 95(5A): 1S-78S

Hahn BH, Mazzaferri EL: Glucocorticoid-induced osteoporosis. Hosp. Pract. 1995; 30; 45-56.

Neer RM: Osteoporosis. *In* DeGroot LJ (ed): Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders. 1994, pp 1228-1258.

Riggs BL, Melton III LJ: The prevention and tratment of osteoporosis. M. Engl. J. Med. 1992; 327:620-627.

77

Boala Paget a osului

Boala Paget este o anomalie cronică a osului care poate fi monoostotică sau poliostotică. Este caracterizată de resorbție osoasă osteoclastică intensă, urmată de creşterea activității osteoblastice care are ca rezultat depunerea tramei osoase. Boala Paget este, de obicei, asimptomatică, descoperită întâmplător la radiografii, sau după depistarea unei activități crescute a fosfatazei alcaline serice. Totuşi, poate produce dureri osoase, deformări scheletice marcate, fracturi sau sindroame de compresiune neurologică.

INCIDENȚA ŞI PREVALENȚA

După osteoporoză, boala Paget este a doua boală osoasă ca frecvență: se estimează că afectează mai mult de 3% din persoanele în vârstă de peste 40 ani din SUA. Prevalența bolii variază în funcție de zona geografică; este mai frecventă în Statele Unite, Marea Britanie, Franța, Germania şi Australia şi apare rar în Scandinavia, Orientul Mijlociu şi Asia.

ETIOLOGIE

Cauza bolii Paget nu este cunoscută. La 20-30% dintre persoanele afectate există antecendente familiale de boală şi a fost observată o incidență crescută a antigenului de histocompatibilitate (HLA)-DQW1 la bolnavii cu boală Paget. În osteoclaştii bolnavilor au fost identificate incluziuni asemănătoare paramixovirusurilor. Colorațiile imunohisto-chimice au demonstrat prezența antigenelor virusurilor sincițial respirator şi al rujeolei, iar secvențe ale virusului rujeolei şi ale virusului canin al morvei au fost descoperite prin hibridizare *in situ*. Aceste observații sugerează că anomalia poate fi rezultatul unei infecții virale cu acțiune lentă, posibil la gazde cu susceptibilitate genetică. Totuşi, nici un virus nu a fost cultivat din celulele osoase pagetice, iar detectarea ARN-ului viral prin amplificare genică folosind reacția de polimerizare în lanț a oferit rezultate controversate.

PATOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

În zonele de os pagetic, osteoclaştii sunt crescuți ca număr şi dimensiuni şi conțin nuclei pleiomorfi multipli, creşterea reticulului endoplasmic rugos şi a organitelor celulare. Activitatea osteoblaştilor rămâne cuplată cu cea a osteoclaştilor, astfel încât atât resorbția, cât şi formarea osului sunt crescute. Totuşi, osul rezultat are aspect de "țesătură" şi structură anormală. Vascularizația osului anormal este crescută şi măduva celulară normală poate fi înlocuită de fibroză peritrabeculară. Eventual, procesele de resorbție şi formare pot încetini, lăsând un os pagetic sclerotic "complet ars".

Creşterea resorbției osoase poate fi datorată stimulării locale a proliferării şi activării osteoclaştilor de către citokine, ca de exemplu interleukina-6 (IL-6). Osteoclaştii din boala Paget au receptori pentru IL-6 şi de asemenea, pot produce IL-6. IL-6 este detectată în plasma medulară şi în serul persoanelor cu boală Paget, dar nu se găseşte la indivizi sănătoşi.

TABLOU CLINIC (Tabel 77-1)

Majoritatea pacienților cu boală Paget sunt asimptomatici şi au numai unul sau câteva sedii scheletice afectate. În cazul unei afectări scheletice mai extinse pot apare deformări nedureroase ale craniului sau altor oase afectate, iar tegumentul supraiacent poate fi eritematos şi cu temperatură locală crescută. Localizările cele mai frecvente cuprind bazinul, femurul, coloana vertebrală, craniul şi tibia; afectarea mâinilor şi picioarelor este rară. Acuzele mai frecvente sunt durerea de spate, cefaleea, durere la nivelul şoldurilor şi membrelor inferioare. Artrita este deseori găsită la nivelul articulațiilor din vecinătatea zonelor afectate de boală Paget, mai ales dacă este afectat osul subcondral sau dacă integritatea articulației este compromisă de oasele lărgite şi distorsionate. Pot apare fractură pe os patologic, dar sunt mai frecvente mici linii de fractură de-a lungul suprafeței convexe a oaselor lungi. Prin expansiunea osului pagetic se pot produce compresiuni medulare sau ale rădăcinilor nervoase asociate cu dureri radiculare şi slăbiciune musculară corespunzătoare. Deseori este afectat auzul, dar alte paralizii ale nervilor cranieni sunt întâlnite mai rar. Înmuierea bazei craniului poate duce la aplatizare (platibazie), cu dezvoltarea invaginației baziliare şi poate induce sindroame de compresiune neurologică.

Odată ce zona de afectare pagetică a osului a fost identificată, este puțin probabil ca boala să afecteze noi sedii osoase, deşi extensia locală de-a lungul regiunilor lezate este posibilă.

TABELUL 77- 1 Manifestări clinice ale bolii Paget

- Durere musculoscheletică
- Artrită degenerativă în articulaţiile vecine zonelor afectate
- Cefalee
- Deformări scheletice
- Fracturi patologice
- Craniu lărgit
- Eritem şi temperatură locală crescută a tegumentului supraiacent osului pagetic.
- Surditate
- Platibazie cu sau fără invaginaţie bazilară
- Sindroame de compresiune neurologică
- Dungi angioide pe retină
- Creşterea debitului cardiac-rareori, insuficienţă cardiacă congestivă
- Tumori osoase
  - Sarcom osteogenic
  - Fibrosarcom
  - Condrosarcom
  - Granulom regenerativ
  - Tumoră cu celule gigante
- Anomalii de laborator
  - Creşterea fosfatazei alcaline serice (fracţiunea osoasă)
  - Creşterea hidroxiprolinei urinare
  - Hipercalciurie şi hipercalcemie în timpul imobilizării
  - Hiperuricemie
  - Radiografii caracteristice
  - Creşterea preluării la scintigrafia osoasă

PATOLOGIE ASOCIATĂ

Artrita asociată este o complicaţie frecventă şi adesea invalidantă a bolii Paget periarticulare. Hiperuricemia şi guta au o frecvenţă mai mare la persoanele afectate. Hiperparatiroidismul secundar a fost observat la 15-20% dintre bolnavii cu boală Paget. Apariţia hiperparatiroidismului primar la pacienţii cu boală Paget este considerată o coincidenţă. Cea mai severă complicaţie a bolii Paget este degenerarea sarcomatoasă care apare, mai frecvent, în cazurile cu boală severă polifocală şi poate fi anunţată de accentuarea bruscă a durerii, de o formaţiune a ţesutului moale sau de o fractură pe os patologic. Majoritatea tumorilor sunt sarcoame osteogenice deşi pot fi întâlnite şi fibrosarcoame sau condrosarcoame. Sunt, de asemenea, observate tumori benigne cu celule gigante localizate, cel mai frecvent, la craniu.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Markeri biochimici ai formării osoase, precum fosfataza alcalină serică şi osteocalcina şi ai resorbţiei osoase, precum excreţia urinară de hidroxiprolină şi piridoline sunt crescuţi la pacienţii cu boală activă. Activitatea fosfatazei alcaline serice, izoenzima specifică osoasă şi excreţia urinară de piridolină par să fie indicatori mai sensibili pentru evaluarea activităţii bolii la pacienţii cu nivel redus de activitate a bolii.

Scintigrafia osoasă este cea mai eficientă metodă de supraveghere a sediilor leziunilor pagetice. Radiografiile zonelor afectate confirmă prezenţa bolii Paget şi sunt utile pentru monitorizarea progresiei bolii, precum şi pentru evidenţierea complicaţiilor. Precoce în evoluţia bolii, osteoliza poate apare sub forma osteoporozei circumscrise la nivelul craniului sau bazinului (Fig, 77-1A), sau ca un "fir de iarbă" în oasele lungi (Fig. 77-1B). Mai târziu, în faza mixtă a bolii, pe radiografii se văd oase dilatate, cu corticala îngroşată, cu desen trabecular grosolan şi cu zone litice şi sclerotice (Fig. 77-1C). În stadiile tardive ale bolii, când turnover-ul osos este redus, predomină osul sclerotic (Fig. 77-1D). Biopsia osoasă este rareori necesară pentru diagnosticul bolii Paget şi trebuie evitate zonele de suprasolicitare a osului. Când se practică, biopsiile arată histopatologia caracteristică bolii Paget.

TRATAMENT

Tratamentul urmăreşte două scopuri majore şi anume: îndepărtarea simptomelor şi prevenirea complicaţiilor. Tratamentul este indicat la pacienţii cu simptome care nu cedează la salicilaţi sau antiinflamatorii nesteroidiene (AINS); dacă boala interesează un os cu suprasolicitare mecanică importantă, coloana vertebrală, craniul sau osul din vecinătatea unei articulaţii mari sau când există deformări osoase, pierderea acuităţii auditive, afectare neurologică sau insuficienţă cardiacă congestivă cu debit crescut. Tratamentul poate fi indicat în timpul perioadelor de imobilizare pentru a preveni pierderea osoasă accelerată şi hipercalciuria. Bolnavii asimptomatici sau care au simptome minore pot fi trataţi adesea cu salicilaţi şi AINS. Agenţii antiresortivi precum calcitonina şi bifosfonaţii sunt principalele mijloace terapeutice şi au înlocuit pe scară largă utilizarea agenţilor citotoxici, ca de exemplu plicamicina. Calcitonina, în plus faţă de acţiunea sa antiresorbtivă, poate avea la unele persoane un marcat efect analgezic. Doza uzuală de calcitonină este 50-100 UI/zi, în administrare subcutanată. Efectele adverse includ greaţă şi congestie facială, care se remit, de obicei, la terapia continuă. Incidenţa efectelor secundare poate fi redusă prin creşterea treptată a dozei şi prin administrarea medicamentului înainte de culcare. Tratamentul cu calcitonină este util şi pentru diminuarea fluxului sanguin în osul pagetic preoperator.

Bifosfonaţii au, de asemenea, un rol bine stabilit în tratamentul bolii Paget. Înainte etidronatul disodic era singurul bifosfonat disponibil. Deşi eficient, utilizarea sa era limitată de tendinţa de a induce mineralizare anormală atunci când se administra în doze mari sau pentru o perioadă mai lungă de 6 luni. Doza recomandată este de 5mg/kg/zi timp de 6 luni, urmate de 6 luni pauză. Utilizarea sa este contraindicată la bolnavii cu leziuni litice în oasele suprasolicitate mecanic. Introducerea bifosfonaţilor din generaţia a II-a a reprezentat un progres semnificativ în tratamentul bolii Paget. Aceşti agenţi pot induce remisiunea biochimică la bolnavii care răspund incomplet la tratamentul cu etidronat sau calcitonină. În plus, aceste medicamente nu produc defecte de mineralizare la dozele recomandate. Pamidronatul administrat parenteral în doză de 30 mg/zi timp de 3 zile, reduce deseori fosfataza alcalină serică şi excreţia urinară de hidroxiprolină până la valori normale care se menţin ≥ 1 an. Similar, alendronatul administrat oral în doză de 40 mg/zi timp de 6 luni normalizează marker-ii turnover-ului osos la majoritatea pacienţilor cu boală Paget.

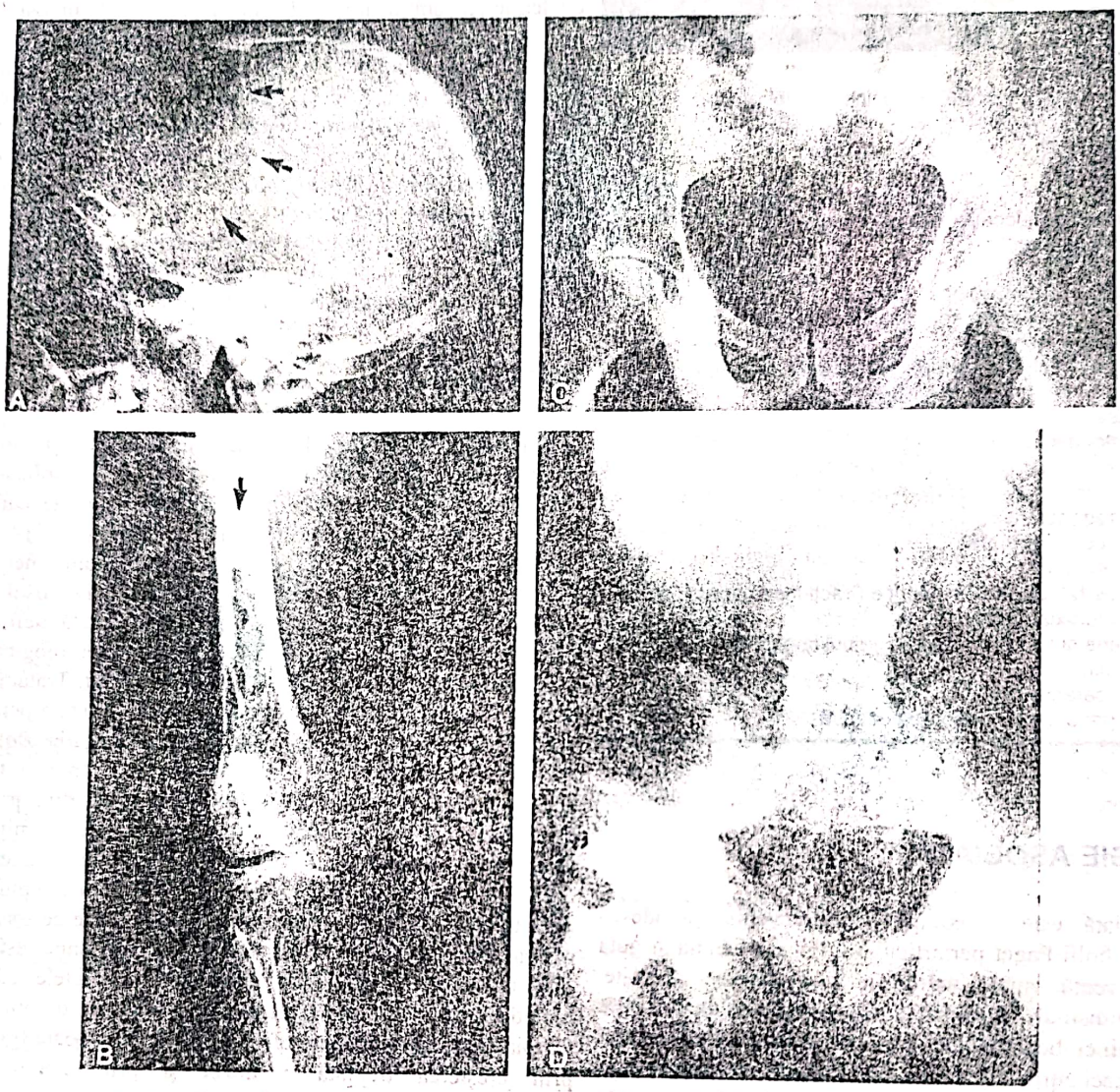


Figura 77-1

Anomalii radiologice caracteristice la pacienți cu boală Paget.
A) Osteoporoză circumscrisă a craniului. B) Leziuni litice în femur cu aspect caracteristic de "fir de iarbă" sau "flacără". C) Afectarea blastică a ramului ischial drept al bazinului, cu îngroşarea cortexului medial. D) Boală mixtă litică şi blastică afectând întreg bazinul împreună cu vertebrele L4 şi L5 şi ambele capete femurale. (prin amabilitatea Dr. Daniel Rosenthal.)

Mai puțin de 10% din pacienții tratați cu alendronat au o recurență biochimică într-un interval de 12 luni. În timpul tratamentului cu bifosfonați este importantă menținerea unui aport adecvat de calciu (minim 1g/zi) pentru a preveni dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar. Alți bifosfonați, ca de exemplu tiludronat-ul şi risendronatul se află în stadii avansate de testare clinică.

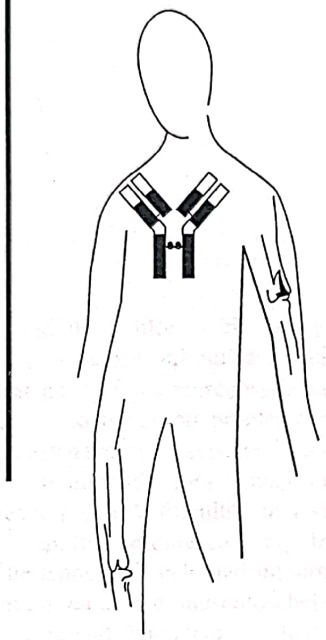
BIBLIOGRAFIE

Singer FR, Wallach S (ed): Paget's Disease of Bone. Clinical Assessment, Present and Future Therapy. New York, Elsevier, 1991.

Siris ES: Paget's disease of bone. *In* Favus MJ (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral etabolism, ed. a 2-a, New York, Raven Press, 1993, pp. 375-384.

Boli musculoscheletale şi ale ţesutului conjunctiv

Secţiunea XII



78

Evaluarea pacientului cu boală musculoscheletică

Reumatologia cuprinde studiul bolilor care afectează articulaţiile şi structurile periarticulare. Unul din şase pacienţi care solicită consult medical au o acuză musculoscheletică; majoritatea cazurilor prezentate la medic au probleme non-articulare sau boli musculoscheletice frecvente, precum osteoartritele (OA) sau artrita reumatoidă (PR). Totuşi, multe dintre bolile musculoscheletice prezintă dificultăţi majore de diagnostic şi tratament. În pofida progreselor rapide în imunologie, radiologie şi alte tehnologii, cele mai importante etape în evaluarea pacientului cu acuze musculoscheletice sunt anamneza completă şi examenul fizic atent. Multe dintre simptomele musculoscheletice prezintă modificări importante care se extind la alte organe şi sisteme. În consecinţă, clinicianul trebuie să evalueze pacientul în întregime, chiar atunci când simptomele par localizate. După evaluarea completă, clinicianul trebuie să fie capabil să încadreze problema bolnavului, să direcţioneze investigaţiile de laborator şi radiologice în scopul de a ajuta confirmarea diagnosticului clinic. Pe baza evaluarii iniţiale cuprinzătoare, clinicianul trebuie să poată răspunde la următoarele întrebări:

1. Este afecţiunea limitată la sistemul musculoscheletic sau este un proces sistemic?
2. Este un proces articular sau nonarticular ?
3. Este un proces mono- sau poliarticular ?
4. Este un proces acut sau cronic ?
5. Este o afecţiune inflamatorie sau noninflamatorie ?
6. Este o artrită axială, periferică sau ambele ?
7. Este un proces simetric sau asimetric ?
8. Este durerea intermitentă sau persistentă ?
9. Există dovezi ale disfuncţiei musculare sau neurologice ?
10. Există antecedente familiale de afecţiune similară ?

O decizie importantă în evaluarea iniţială a pacientului cu acuze musculoscheletice este aceea a stabilirii urgenţei de diagnostic şi tratament. Pentru majoritatea simptomelor musculoscheletice, decizia de a investiga sau a trata poate fi amânată până la elucidarea completă a cronicităţii şi severităţii acuzelor clinice. Totuşi, unele situaţii clinice impun investigaţii şi tratament imediat:

1. Pacient febril
2. Durere acută care afectează una sau câteva articulaţii; trebuie excluse sau tratate imediat o infecţie acută sau o artrită indusă de cristale.
3. Semne şi simptome sugestive de afectare renală, cardiacă sau pulmonară.
4. Simptome asociate cu traumatisme; fractură sau deranjamente interne ale articulaţiei.
5. Afectare neurologică; disfuncţie a vezicii sau intestinului; compresia rădăcinilor nervoase spinale lombare sau cervicale.
6. Proces vasculitic care poate duce la pierderea unui membru sau la lezarea ireversibilă a unui organ.

Examinarea fizică atentă şi completă este nesesară în evaluarea unei afecţiuni a ţesutului conjunctiv, chiar şi la pacienţii cu simptome localizate. Multe acuze aparent locale musculoscheletice îşi au originea la distanţă de regiunea dureroasă. Examinarea musculoscheletică trebuie să cuprindă evaluarea articulaţiilor specifice pentru caldură, tumefiere, sensibilitate, crepitaţii, libertate de mişcare (activă sau pasivă) şi deformare. Examinarea funcţiei musculare necesită o evaluare simultană a sistemului nervos, pe lângă determinarea volumului, tonusului, sensibilităţii şi forţei grupurilor musculare corespunzătoare. Durerea şi disfuncţia în zona unei articulaţii nu are, neapărat, origine articulară; trebuie acordată atenţie şi regiunii periarticulare. Cauze de durere periarticulară sunt şi entesopatia, bursita sau tendinita (Fig. 78-1). Trebuie testată mobilitatea coloanei vertebrale cervicale, dorsale şi lombare, precum şi a articulaţiilor sacroiliace.

Bolile musculoscheletice pot fi separate în câteva categorii distincte, având la bază patologia lor (Tabel 78-1). Identificarea procesului fiziopatologic predominant (vezi Fig, 78-1) poate sugera diferite decizii terapeutice.

TESTE DE LABORATOR

La pacienţii cu afecţiuni musculoscheletice, testele de laborator oferă adesea date pentru confirmarea diagnosticului

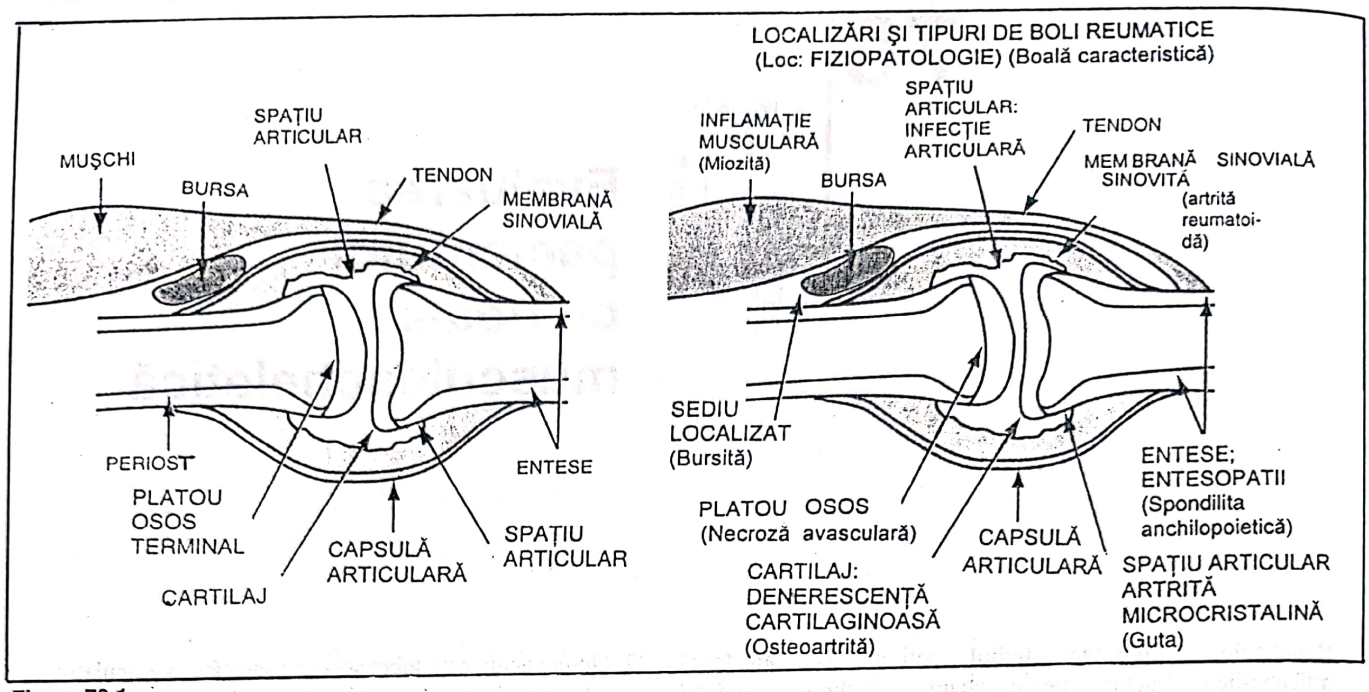


Figura 78-1

Structuri anatomice ale sistemului musculoscheletic (stânga). Localizarea proceselor patologice musculoscheletice (dreapta). (După Gordon DA: Approach to the patient with musculoskeletal disease. În Bennett JC, Plum F [ed:] Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1440-1443).

clinic obținut printr-o anamneză detaliată şi un examen fizic complet. Deşi majoritatea bolnavilor care au probleme musculoscheletice nu necesită numeroase teste de laborator, unele probleme clinice subtile sau complicate pot impune investigarea paraclinică extensivă pentru a ajuta diagnosticul şi pentru a determina opțiunile terapeutice.

Analiza lichidului sinovial

Analiza lichidului sinovial este cel mai util test în practica reumatologiei. Ar trebui efectuat în cursul evaluării diagnostice la orice pacient cu boală articulară. Analiza lichidului sinovial furnizează informații valoroase asupra proceselor patologice care au loc în interiorul articulației. Multe tratate oferă o lungă listă de determinări care se pot efectua din lichidul sinovial; totuşi, numai câteva teste sunt suficiente pentru a furniza date necesare stabilirii diagnosticului specific (mai frecvent gută sau infecție). (Tabel 78-2). Examenul macroscopic al lichidului şi numărătoarea leucocitelor pot restrânge posibilitățile diagnostice la boli care produc revărsat articular non-inflamator sau inflamator (Tabel 78-3). Delimitarea acestor categorii se bazează pe numărătoarea leucocitelor din lichidul articular; totuşi, în practică, sistemul acesta nu oferă o diferențiere definitivă, deoarece tipurile de boli se pot suprapune. De exemplu, un lichid sinovial "noninflamator" nu exclude o artrită septică sau cu cristale.

Examinarea macroscopică sau microscopică a lichidului poate atenționa clinicianul asupra diagnosticului specific. Prezența sângelui în lichid trebuie să sugereze un număr de afecțiuni (Tabel 78-4). Picăturile lipidice pot fi întâlnite în artrita traumatică, în diverse revărsate inflamatorii şi în necroza grăsoasă pancreatică. Cristalele, precum uratul

TABELUL 78- 1 Categorii de boli musculoscheletice

Patologie sau proces patologic	Exemple de boli	Test(e) de diagnostic
Infecție	Artrită septică, osteomielită	Colorație Gram şi culturi din lichidul sinovial sau țesut
Indus de cristale	Gută, pseudogută	Examinarea lichidului sinovial pentru cristale, radiografii pentru condrocalcinoză
Autoimun	Artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic	Evaluare clinică şi radiologică, serologie (factor reumatoid, anticorpi antinucleari)
Degenerativ	Osteoartrită	Evaluare clinică şi radiologică
Entesopatie	Spondilită anchilopoietică, sindrom Reiter	Evaluare clinică şi radiologică
Vasculită	Poliarterită nodoasă	Evaluare clinică, biopsie şi/sau arteriografie
Nonarticular, focal	Bursită, sindrom de tunel carpian	Evaluare clinică, viteza de conducere nervoasă
Nonarticular, difuz	Sindrom fibromialgic	Evaluare clinică
Inflamație musculară	Poliomiozită/Dermatomiozită	Evaluare clinică, enzime musculare serice, biopsie musculară
Fibroză	Sclerodermie	Evaluare clinică

TABELUL 78- 2 Determinări standard din lichidul sinovial

Volum şi aspect macroscopic
Preparare umedă
Numărătoarea leucocitelor şi formula leucocitară
Microscopia cu lumină polarizată
Colorație Gram şi culturi (când au indicație clinică)

TABELUL 78- 4 Diagnosticul diferențial al hemartrozei

Traumatism cu sau fără fractură
Sinovită vilonodulară pigmentară
Sinoviom, alte tumori
Hemangiom
Articulație Charcot sau alte distrugeri articulare severe
Boală von Willebrand
Terapie anticoagulantă
Boală mieloproliferativă cu trombocitoză
Trombocitopenie
Scorbut
Ruptură de anevrism
Fistulă arteriovenoasă
Idiopatică

După Schumacher HR: Synovial fluid analysis and synovial biopsy. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CD (ed): Textbook of Rheumatology, ed, a 3-a, Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 638.

monosodic, pirofosfatul dihidrat de calciu, oxalatul şi colesterolul pot fi detectate în lichidul articular prin tehnica microscopiei cu lumină polarizată. Coloraţii speciale ale lichidului sinovial pot ajuta diagnosticul de boală Whipple (coloraţia cu acid periodic Schiff), hemocromatoză sau sinovită vilonodulară pigmentară (colorație cu albastru Prusian pentru fier), amiloidoză (coloraţia cu roşu de Congo) şi lupus eritematos sistemic (LES) (colorație Wright pentru celulele lupice).

Teste imunologice

Autoanticorpii sunt anticorpi îndreptaţi împotriva antigenelor proprii, inclusiv imunoglobuline, molecule ale suprafeţei celulare, dar şi molecule nucleare, citoplasmatice şi circulante. Testele serologice uzuale utilizate pentru detectarea autoanticorpilor în cursul evaluării pacienţilor cu boli musculoscheletice sunt enumerate în Tabelul 78-5. Aceste teste nu trebuie utilizate ca teste "screening" pentru pacienţii cu acuze musculoscheletice, deoarece majoritatea autoanticorpilor apar în mai multe afecţiuni distincte ale ţesutului conjunctiv. De exemplu, factorul reumatoid seric poate fi demonstrat în variate alte condiţii inflamatorii acute sau cronice (Tabel 78-6), precum şi la persoane sănătoase. Aceeaşi lipsă de specificitate în privinţa asocierilor patologice o au şi anticorpii antinucleari. Totuşi, câteva dintre aceste teste serologice par să aibă specificitate de boală: anticorpii anti-ADN dublu catenar şi anti-Sm sunt observaţi numai la bolnavii cu LES; anticorpii anti-RNP în titru înalt apar numai în boala mixtă de colagen, dar se găsesc în concentraţii reduse şi în alte boli; anticorpii anticitoplasmă de neutrofil (ANCA) sunt destul de specifici pentru granulomatoza Wegener.

Elecroforeza proteinelor serice este folosită de rutină pentru caracterizarea şi cuantificarea imunoglobulinelor serice. Hipergamaglobulinemia poate fi întâlnită în câteva boli autoimune şi în vasculite. Un spike monoclonal al imunoglobulinelor poate fi indicator al unui mielom multiplu. O artrită inflamatorie seronegativă (pentru factorul reumatoid) care este asemănătoare clinic artritei reumatoide poate fi observată la pacienţi cu hipogamaglobulinemie. Nivele crescute ale complexelor imune circulante apar în numeroase boli autoimune, ca şi în infecţii sau neoplazii. Măsurarea complexelor imune circulante poate fi utilă în urmărirea activităţii LES şi variate vasculite sistemice.

Măsurarea complementului hemolitic total (CH_{50}) şi a componentelor individuale ale complementului, în special C3 şi C4, sunt utile pentru diagnosticul şi tratamentul LES şi al vasculitelor. CH_{50} depinde de integritatea structurală şi funcţională a căilor clasică şi alternă ale complementului, având ca rezultat liza eficientă (Fig. 78-2).

TABELUL 78- 3 Clasificarea lichidului sinovial în funcţie de numărul leucocitelor din lichid

Grup	Diagnostic (exemple)	Aspect	Numărul leucocitelor/mm³ *	Polimorfo-nucleare
Normal	-	Limpede, galben-pai	0-200	< 10%
I, Noninflamator	Osteoartrită Traumatism	Limpede → uşor turbid	50-2000 (600)	< 30%
II. Moderat inflamator	Lupus eritematos sistemic	Limpede uşor turbid	0-9000 (3000)	<20%
III. Intens inflamator (noninfecţios)	Gută	Tulbure	100-160000 (21000)	≈70%
	Pseudogută	Tulbure	50- 75000 (14000)	≈ 70%
	Artrită reumatoidă	Tulbure	250-80000 (19000)	≈ 70%
IV. Intens inflamator (infecţios)	Infecţii bacteriene	Foarte tulbure	150-250000 (80000)	≈ 90%
	Tuberculoză	Tulbure	2500-100000 (20000)	≈ 60%

* În paranteză sunt valorile medii

TABELUL 78- 5 Teste serologice uzuale utilizate în bolile musculoscheletice

Test	Boală asociată
Factor reumatoid	PR, alte câteva boli
Factor antinuclear	LES, sclerodermie, PR, miozită, alte boli
Anticorpi anti-Sm (Smith)	LES
Anticorpi anti-ADN nativ	LES
Anticorpi anti-histone H_1, H_3, H_4	LES
Anticorpi anti-histone H_{2A}, H_{2B}	Mai frecvent în LES indus de medicamente
Anticorpi anti-RNP (ribonucleoproteină)	BMTC (titru ridicat), LES
Anticorpi anti-SSB (anti-La)	Sindrom Sjögren, LES
Anticorpi anti-SSA (anti-Ro)	Sindrom Sjögren, LES, lupus neonatal
Anticorpi anti-centromer	Mai frecvent în sclerodermia limitată
Anticorpi antitopoizomeraza I (Scl-70)	Mai frecvent în sclerodemia difuză
Anticorpi anti-citoplasmă de neutrofil (ANCA)	Granulomatoza Wegener, mai rar în alte vasculite
Anticorpi anti-cardiolipinici	LES, sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Anticoagulant lupic	LES, sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Anticorpi anti-Jo-1	Dermatomiozită/polimiozită cu boală pulmonară interstițială.

BMTC= boală mixtă a țesutului conjunctiv; PR= poliartrită reumatoidă; LES= lupus eritematos sistemic

CH_{50} măsoară capacitatea serului de a liza eritrocitele acoperite cu anticorpi și reflectă activitatea tuturor componentelor complementului. Scăderea nivelului CH_{50} sugerează fie depleția proteinelor complementului în cadrul unui proces mediat imun, fie deficitul ereditar al unei proteine individuale. Nivelul scăzut al C3 și C4 sunt întâlnite, de obicei, când scăderea CH_{50} este secundară unui mecanism imun. Un nivel foarte redus al CH_{50} în prezența unor valori relativ normale ale C3 și C4 sugerează un deficit genetic al complementului, cel mai frecvent fiind deficitul C2.

Deficitul C1, C4 și C2 sunt asociate cu LES, glomerulonefrite și vasculite nespecifice. Deficitul dobândit al inhibitorului C1, este asociat cu LES și neoplaziile limfoide.

TABELUL 78- 6 Boli asociate frecvent cu factorul reumatoid

Boli reumatice: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, boală mixtă a țesutului conjunctiv, sindrom Sjögren.
Infecții acute virale: mononucleoza, hepatită, influenza și multe altele; după vaccinări (poate produce titruri fals crescute de anticorpi antivirali).
Infecții parazitare: tripanosomiază, kala-azar, malarie, schistosomiază; filarioză, altele.
Boli inflamatorii/infecțioase cronice: tuberculoză, lepră, frambezia, sifilis, bruceloză, endocardită bacteriană subacută, salmoneloză.
Neoplasme: după iradiere sau chimioterapie
Alte stări hiperglobulinemice: purpura hipergamaglobulinemică, crioglobulinemie, boală hepatică cronică, sarcoidoză, alte boli pulmonare cronice.

După Schumacher HR: Synovial fluid analysis and synovial biopsy. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (ed): Textbook of Rheumatology, ed, a 3-a, Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 200.

Reactanți de fază acută

Cele mai utile determinări ale răspunsului de fază acută sunt viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reactivă (CRP). Deoarece VSH este ușor de efectuat, rapidă și ieftină, ea este mai frecvent utilizată pentru detectarea inflamației decât CRP, deși aceasta din urmă are o acuratețe mai mare. Cu toate că este un indicator specific al inflamației, VSH este lipsită de specificitate, dar este în special utilă pentru urmărirea tratamentului la bolnavii cu polimialgie reumatică și arterită temporală.

Alte teste de laborator

Leucograma completă și examenul de urină sunt practicate de rutină la bolnavii cu semne și simptome de suferință sistemică. La un procentaj redus de pacienți cu acuze articulare nespecifice, pot fi necesare investigații de laborator mai extinse. În asemenea cazuri, un profil biochimic, sideremia și feritina serică, precum și testele funcționale tiroidiene pot furniza indicii utile pentru anumite boli sistemice. Funcția renală și hepatică trebuie, de asemenea, evaluată pentru a monitoriza toxicitatea potențială a medicamentelor frecvent folosite, ca de exemplu antiinflamatoarele nesteroidiene și medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii.

EVALUARE RADIOLOGICĂ

Radiografiile sunt un mijloc vital de investigație în reumatologie și furnizează informații despre distribuția afectărilor articulare și permit stabilirea unor diagnostice specifice. Radiografiile mâinilor și picioarelor pot releva anumite articulații "țintă" și modificări caracteristice unor boli distincte (de exemplu; guta - eroziuni ale articulației metatarsofalangiene I[MTF]; artrita reumatoidă - eroziuni ale articulațiilor MTF IV și V).

O singură imagine anteroposterioară a bazinului și o imagine laterală a coloanei vertebrale lombare și a articulațiilor sacroiliace sunt suficiente pentru a evalua majoritatea anomaliilor coloanei lombare lombosacrate și articulațiilor sacroiliace. Modificările radiologice care arată pierderea spațiului articular cu formare de osteofite sunt diagnostice pentru OA. Condrocalcinoza și alte calcificări ale țesuturilor moi pot fi ușor demonstrate pe filmele radiologice simple. Condrocalcinoza este detectată, în primul rând, la nivelul meniscurilor genunchilor, cartilajului fibros triunghiular al articulației radiocarpiene, simfizei pubiene, labrumului acetabular și glenoid și discurilor intervertebrale.

Ecografia în reumatologie este utilizată în special pentru detectarea chisturilor sinoviale, mai ales în zona poplitee.

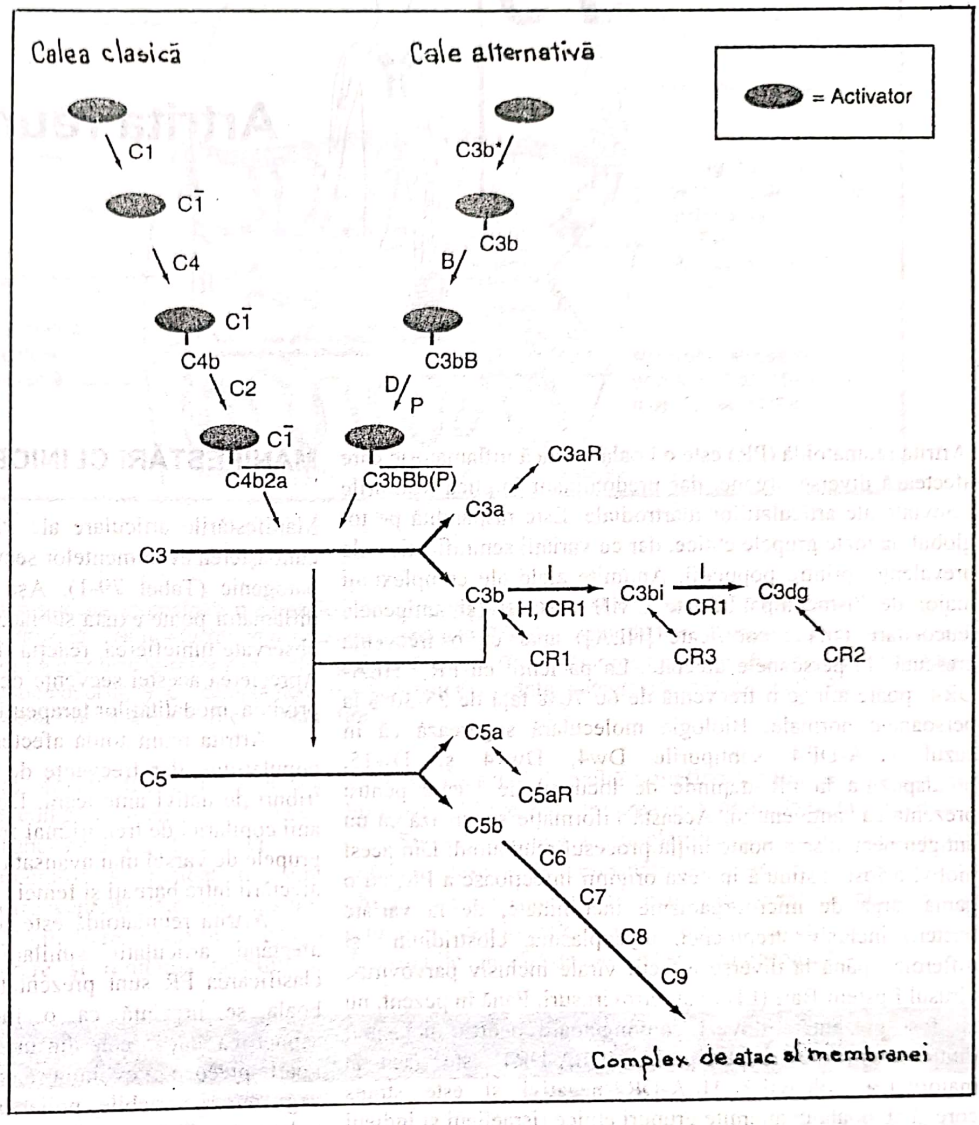


Figura 78-2

Activarea complementului. Sunt prezentate formarea convertazelor C3 şi C5 în cele două căi de activare a complementului şi principalele fragmente biologic active generate din C3 şi C5. Săgeţile bidirecţionale indică interacţiuni cu principalii receptori. C3b*=C3b metastabil; barele indică proteine enzimatic active sau complexele proteice. CR= receptor al complementului. (După Talal N[ed]: Molecular Autoimmunity. San Diego, Academic Press Limited, 1991, p.84.)

(chist Baker). Tomografia computerizată (TC) şi rezonanţa magnetică nucleară (RMN) sunt utile în evaluarea articulaţiilor coloanei vertebrale şi sacroiliace, precum şi identificarea herniilor de disc. În plus, sunt utile în diagnosticul altor anomalii, ca de exemplu necroza avasculară şi osteomielita. RMN poate, de asemenea, detecta leziuni ale meniscurilor şi ligamentelor genunchilor. Scintigrafiile osoase şi articulare sunt utile în diagnosticul sau excluderea câtorva boli musculoscheletice, inclusiv osteomielita, artrita septică, necroza avasculară, distrofia simpatică reflexă, fracturile de stress şi tumorile osoase.

BIBLIOGRAFIE

Fries JF: Approach to the patient with musculoskeletal disease. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1440-1443 Schumacher HR: Synovial fluid analysis and synovial biopsy. *In* Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (ed): Textbook of Rheumatology, ed. a 3-a. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 637-648.

79

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă (PR) este o boală cronică inflamatorie care afectează diverse organe, dar predominant implică țesuturile sinoviale ale articulațiilor diartrodiale. Este răspândită pe tot globul, la toate grupele etnice, dar cu variații semnificative ale prevalenței printre populații. Anumite alele ale complexului major de histocompatibilitate CMH clasa II (și antigenele leucocitare umane codificate [HLA]) apar cu o frecvență crescută la persoanele afectate. La pacienții cu PR, HLA-DR4 poate atinge o frecvență de 60-70% față de 25-30% la persoanele normale. Biologia moleculară sugerează că în cazul HLA-DR4 subtipurile Dw4, Dw14 și Dw15, predispoziția la PR depinde de locus-ul de legare pentru prezentarea antigenului. Această informație sugerează că un antigen necunoscut poate iniția procesul reumatoid. Din acest motiv, a fost susținută ipoteza originii infecțioase a PR, cu o gamă largă de microorganisme incriminate, de la variate bacterii inclusiv streptococi, mycoplasma, clostridium și difteroizi, până la diverse infecții virale inclusiv parvovirus, virusul Epstein-Barr (EBV) și retrovirusuri. Până în pezent, nu au fost prezentate dovezi convingătoare pentru nici unul dintre acești factori precipitanți. HLA-DR1 este găsit la majoritatea bolnavilor HLA-DR4-negativi și este strâns corelat cu boala în anumite grupuri etnice (israelieni și indieni asiatici).

PATOGENIE

Caracteristica patologiei sinovitei reumatoide este proliferarea membranei și eroziunea finală a cartilajului articular și a osului subcondral (Fig. 79-1). Deși evenimentul inițiator exact nu este cunoscut, pare să implice unele stimulări antigenice specifice ale limfocitelor T susceptibile, purtătoare ale moleculelor CMH corespunzatoare. Ca urmare, apare proliferarea celulelor T și B, stimularea proliferării vaselor sanguine din membrana sinovială, acumularea celulelor inflamatoare inclusiv polimorfonucleare, proliferarea celulelor sinoviale și dezvoltarea unui panus invaziv, rapid progresiv. Acesta din urmă crește aproape similar unei tumori benigne, invadează cartilajul, activează condrocitele și eliberează enzime proteolitice care degradează cartilajul și osul, producând în final eroziuni distructive asociate cu procese inflamatorii în jurul tendoanelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările articulare ale PR sunt mai bine înțelese prin cunoașterea evenimentelor secvențiale care au loc în procesul patogenic (Tabel 79-1). Așa cum a fost indicat, procesul inflamator poate exista subiacent cu câtva timp înainte de a fi observate tumefierea, reacția tisulară și distrugerea articulară. Aprecierea acestei secvențe de evenimente este importantă în privința modalităților terapeutice.

Artrita reumatoidă afectează circa 1,5% din majoritatea populațiilor, dar frecvențe de 5% au fost raportate în unele triburi de nativi americani. Boala afectează sexul feminin în anii copilăriei de trei ori mai frecvent decât sexul masculin. În grupele de vârstă mai avansată există o tendință de egalizare a afectării între bărbați și femei.

Artrita reumatoidă este o sinovită idiopatică, simetrică, afectând articulații similare bilateral. Criteriile pentru clasificarea PR sunt prezentate în Tabelul 79-2. Ocazional, boala se prezintă ca o monoartrită sau o oligoartrită asimetrică, dar în cele din urmă preia o distribuție simetrică. Foarte precoce în evoluția sa, simptomele predominante pot fi vagi: dureri variabile, poliartralgii și fatigabilitate cu semne reduse sau fără semne de sinovită (vezi Tabelul 79-1). În timpul acestei faze precoce, diagnosticul poate fi neclar și alte posibilități alternative, precum fibrozita și polimialgia reumatică sunt luate în considerare. O a doua formă frecventă de debut este sinovita manifestă care apare la o persoană altfel sănătoasa. Sinovita afectează mai frecvent articulațiile metacarpofalangiană (MCF) și interfalangiană proximală (IFP) ale mâinilor, deși pot fi implicate simultan și alte articulații. O a treia modalitate de prezentare, dar rară, este sinovita poliarticulară rapid progresivă și invalidantă. Rareori, se poate observa debutul unei boli extraarticulare înainte de evidențierea clinică a sinovitei (Tabel 79-3). Deși aceste aspecte de debut pot să nu asocieze prezența precoce a factorilor reumatoizi IgM, forma agresivă/distructivă a PR este des caracterizată de titruri ridicate ale acestor imunoglobuline.

Evoluția clinică a PR este variabilă și poate fi (1) sporadică, punctată de intervale de inactivitate a bolii; (2) insidioasă, cu progresie lentă a sinovitei și acutizări invalidante periodice și (3) agresivă sau "malignă", fără perioade de remisiune relativă. Aceasta din urma este caracterizată prin sinovită poliarticulară severă, noduli

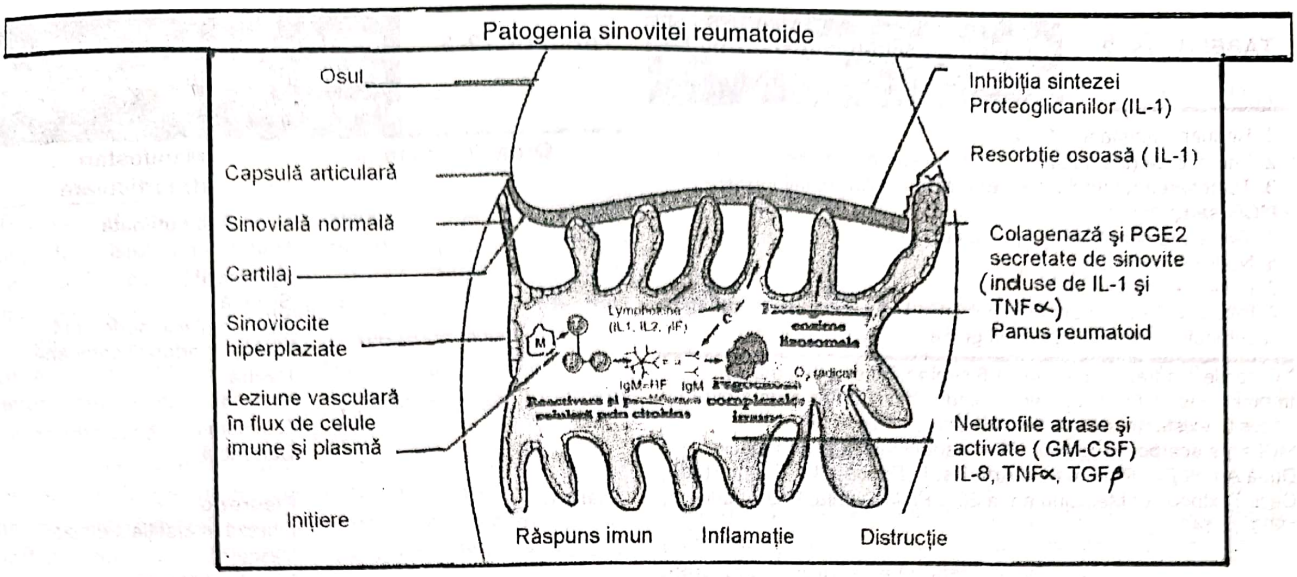


Figura 79-1

Evenimentele implicate în patogenia sinovitei reumatoide progresează de la stânga la dreapta. M = macrofag; T = limfocit T; B = limfocit B; P = plasmocit ; IL = interleukină; TNFα = factor de necroză tumorală alfa; TGFβ = factor de transformare a creşterii beta; GM-CSF = factor stimulator al coloniilor de granulocite-macrofage; γIF = gama interferon; RF = factor reumatoid; PGE_2= prostaglandină E_2; IgM = imunoglobulină M; IgG = imunoglobulină G; C= complement: (După Arnett FC: Artrita reumatoidă. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine. ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders. 1996.)

reumatoizi, pierdere ponderală, titruri foarte ridicate ale factorului reumatoid şi hipocomplementemie. Afectarea organelor extraarticulare (vezi Tabel 79-3) este frecventă.

Articulaţiile mici ale mâinilor şi picioarelor sunt articulaţiile diartrodiale cel mai frecvent afectate. Iniţial, sinovita articulaţiilor IFP determină tumefiere fuziformă asociată cu căldură locală, eritem, durere şi limitarea mobilităţii. Articulaţiile MCF dezvoltă tumefierea ţesuturilor moi, sensibilitate la strângere şi limitarea mobilităţii datorită sinovitei.

Sinovita cronică a articulaţiilor şi a tecilor tendoanelor conduce deseori la deformări permanente. La picioare se observă frecvent subluxaţia capetelor metatarsofalangiene şi scurtarea tendoanelor extensorilor, ceea ce produce deformările "în vârf de ciocan" sau "în cocoaşă".

TABELUL 79- 1 Stadiile artritei reumatoide

Stadiu	Proces patologic	Simptome	Semne fizice	Modificări radiologice*
	Prezentarea antigenului limfocitelor T	Probabil nici unul	-	-
2	Proliferarea limfocitelor T Proliferarea limfocitelor B Angiogeneză în membrana sinovială	Stare de rău Redoare articulară uşoară şi tumefiere	Tumefierea articulaţiilor mici ale mâinii şi pumnului, sau dureri la mâini, genunchi, pumni, picioare	Nici unul
3	Acumularea de neutrofile în lichidul sinovial Proliferarea celulelor sinoviale fără polarizare sau invazie a cartilajului	Durere şi tumefiere articulară, redoare matinală, stare de rău şi slăbiciune	Căldură, articulaţii tumefiate, exces de lichid sinovial, proliferarea ţesuturilor moi în interiorul articulaţiilor, durere şi limitarea mobilităţii, noduli reumatoizi	Tumefierea ţesuturilor moi
4	Polarizarea sinovialei într-un panus invaziv centripet. Activarea condrocitelor. Iniţierea degradării enzimatice (proteaze) a cartilajului.	Identic cu stadiul 3	Identic cu stadiul 3, dar tumefiere mai pronunţată.	RMN relevă panusul proliferativ; dovezi radiografice de osteopenie periarticulară
5	Eroziunea osului subcondral Invazia cartilajului de către panus Proliferarea condrocitelor Ligamente întinse în jurul articulaţiilor	Identic cu stadiul 3, plus pierderea funcţiei şi deformare precoce (ex: deviere ulnară a articulaţiei metacarpofalangiene)	Identic cu stadiul 3, plus instabilitatea articulaţiilor, contracturi în flexie, scăderea gradului de mobilitate, complicaţii extraarticulare	Eroziuni precoce şi îngustarea spaţiilor articulare

*RMN= rezonanţă magnetică nucleară
Reprodus, cu permisiune, după New England Journal of Medicine, vol. 322, pp. 1277-1289, 1990.

TABELUL 79- 2 Criteriile de clasificare a artritei reumatoide

1. Redoare matinală (≥1 oră)
2. Tumefierea (țesutului moale) a trei sau mai multe articulații
3. Tumefierea (țesutului moale) a articulațiilor mâinilor (IFP, MCF, sau pumn)
4. Tumefiere simetrică (țesut moale)
5. Noduli subcutanați
6. Factor reumatoid seric
7. Eroziuni şi/sau osteopenie periarticulară la articulațiile mâinii şi pumnului, observate pe radiografie.

* Criteriile 1-4 trebuie să dureze 6 săptamâni sau mai mult şi trebuie constatate de un medic. Diagnosticul artritei reumatoide necesită existența a patru din cele şapte criterii.
MCF=metacarpofalangiană; IFP=interfalangiană proximală.
După Arnett FC: Rheumatoid Arthritis. In Bennett J.C, Plum F(ed): Cecil Textbook of Medicine ed. a 20-a Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1459.

TABELUL 79- 3 Afectarea sistemelor şi organelor extraarticulare în artrita reumatoidă

Organ / sistem	Manifestări extraarticulare
Piele	**Vasculită cutanată**
	Noduli reumatoizi
Ochi	**Episclerită**
	Sclerită
	Scleromalacie perforantă
	Ulcere / perforații corneene
	Uveită
	Retinită
	Glaucom
	Cataractă
Plamân	**Pleurezie**
	Fibroză interstițială difuză
	Vasculită
	Noduli reumatoizi
	Sindrom Caplan
	Hipertensiune pulmonară
Cord şi vase sanguine	**Pericardită**
	Miocardită
	Arterită coronară
	Insuficiență valvulară
	Defecte de conducere
	Vasculită
	Sindrom Felty
Sistem nervos	**Mononevrita multiplex**
	Neuropatie senzitivă distală

Caracterele boldate indică manifestările cele mai frecvente.

Un proces similar la mâini produce subluxația volară a articulațiilor MCF şi deviația ulnară a degetelor. Un răspuns inflamator exagerat al unui tendon extensor poate duce la ruptura spontană, deseori asimptomatică. Hiperextensia articulației IFP şi flexia celei interfalangiene distale (IFD) produce deformarea "în gât de lebădă" (Fig. 79-2). Deformarea "în butonieră" este o contractură în flexie fixă a articulației IFP asociată cu extensia articulației IFD.

Articulațiile pumnilor sunt deseori afectate în PR. Există o tenosinovita variabilă a feței dorsale a pumnului şi, în final, atrofia muşchilor interosoşi şi diminuarea mişcărilor datorită distrucției articulare şi/sau anchilozei osoase. Sinovita feței volare poate duce la neuropatie prin compresie denumită sindrom de tunel carpian (vezi Capitol 90).

Sinovita cronică a coatelor, umerilor, şoldurilor, genunchilor, şi/sau gleznelor crează tulburări secundare specifice. Distrugerea articulațiilor cotului poate conduce la contractură în flexie, pierderea supinației şi pronației şi/sau subluxație. Când este afectat umărul, apar limitarea mobilității umărului, dislocarea şi rupturi spontane ale capsulei rotatorilor care produc dureri cronice. Un rezultat al sinovitei prelungite a genunchiului este hipertrofia bursei semimembranoase gastrocnemiene (chist Baker) a fosei poplitee. Disecția chistului distal în picior şi ruptura lui pot mima tromboflebita acută.

Afectarea coloanei vertebrale cervicale în PR tinde să apară tardiv în evoluție, în cursul bolii mai avansate. Inflamația ligamentelor de susținere a C1-C2 produce în cele din urmă laxitate, uneori ajungând la subluxație atlantoaxoidiană. Compresia măduvei spinării poate rezulta din dislocarea anterioară a C1, sau din subluxația verticală a procesului odontoid al lui C2 în interiorul foramen magnum.

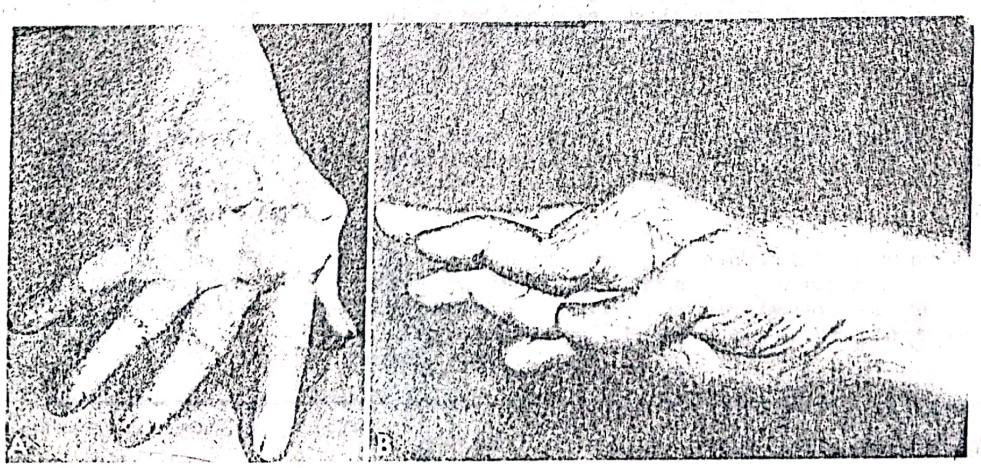


Figura 79-2

Modificări ale mâinii caracteristice artritei reumatoide cronice. A. Subluxația articulațiilor metacarpo-falangiene cu deviația ulnară a degetelor. B. Deformări în hiperextensie ("gât de lebădă") ale articulațiilor interfalangiene proximale. (după Arnett FC: Rheumatoid arthritis. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine. ed. a 20-a, Philadelphia WB Saunders 1996, p. 1511.)

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului PR sunt (1) îndepărtarea durerii, (2) reducerea sau suprimarea inflamației, (3) evitarea sau recunoașterea precoce a efectelor adverse, (4) menținerea sau restaurarea funcției și (5) menținerea stilului de viață.

Terapia PR necesită o abordare pe multiple planuri. Importanța unui program educațional nu poate fi trecută cu vederea. Educația pacientului trebuie să sublinieze beneficiile unui program zilnic echilibrat de repaus și exercițiu fizic. Terapia fizică și ocupațională cu exerciții adecvate, împreună cu aplicarea judicioasă a atelelor, poate preveni și trata deformările, poate crește tonusul și forța musculară și menține sau ameliorează funcția articulară.

Terapia farmacologică a PR necesită deseori o combinație de agenți terapeutici. Tratamentul este, de obicei, început cu aspirină sau alt medicament antiinflamator nesteroidian (AINS). Utilizarea aspirinei trebuie să realizeze un nivel seric terapeutic de salicilat (20-30mg/dl).

Datorită riscului de reacții adverse ale salicilaților acetilați, ca de exemplu hemoragii digestive secundare ulcerului, gastritelor sau diatezei hemoragice produsă de inhibarea agregării plachetare sub acțiunea aspirinei, trebuie luată în considerare utilizarea unui derivat non-acetilat (ex. salicilatul de colin-magneziu). Utilizarea AINS necesită monitorizare pentru pierderea gastrointestinală de sânge. Antimalaricele, mai ales hidroxiclorochina, sunt, de asemenea, active în cazurile precoce sau ușoare. Principala toxicitate a antimalaricelor este potențialul lor de depunere în cornee, cu producerea pigmentării maculare sau a defectelor în câmpul vizual. Deși au fost subliniate aceste reacții adverse posibile, apariția tulburărilor de vedere datorate hidroxiclorochinei este rară și poate fi prevenită, prin control oftalmologic de rutină. Dacă răspunsul terapeutic dorit nu este obținut în decurs de 6 luni, medicamentul trebuie întrerupt.

Sărurile de aur sunt privite ca agenți de remitere a bolii. Deși mecanismul (sau mecanismele) precise de acțiune în PR sunt necunoscute, aceste medicamente par să altereze funcția macrofagelor. În prezent, sunt disponibile două preparate pentru administrare intramusculară - aurotioglucoza și aurotiomalatul de sodiu - care se utilizează în doze uzuale de 25-50mg/săpt. În general, acești agenți sunt mai eficienți când se administrează precoce în cursul bolii seropozitive. În absența reacțiilor adverse, răspunsul la tratament trebuie evaluat după administrarea unei doze totale de cca. 1 gram. Tratamentul cu săruri de aur trebuie atent monitorizat la intervale regulate pentru efectele secundare hematologice, dermatologice și renale.

A fost descoperită utilitatea penicilaminei în tratarea PR, aceasta putând uneori , induce remisiunea. Totuși, ca și în cazul sărurilor de aur, efectele sale se manifestă lent și poate avea o toxicitate semnificativă asupra măduvei hematogene și rinichilor. Medicamentele imunosupresoare precum azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul și metotrexatul au fost utilizate cu succes, în special în PR severă. Până în prezent, dozele orale relativ reduse de metotrexat au fost dovedite a fi foarte eficiente și, relativ, lipsite de reacții adverse. Doza orală începe, în general, cu 7,5 mg o dată pe săptămână. Efectele toxice ale metotrexatului privesc ficatul și pot produce, rareori, ciroză; poate, de asemenea, produce deprimarea măduvei hematogene și pneumonită cu fibroză pulmonară. Ca pentru oricare dintre aceste medicamente, este indicată monitorizarea la intervale regulate.

Corticosteroizii sunt utilizați de rutină în tratamentul PR, atât în faza acută, cât și în cea cronică. Deși aceste medicamente sunt clar eficiente în terapia unui atac acut, administrarea lor pe termen lung nu este de dorit, deoarece steroizii nu vindecă și nici nu influențează evoluția naturală a bolii. Deși administrarea îndelungată a corticosteroizilor, chiar în doze mici "de întreținere", este grevată de complicații nedorite, o doză de 5-10 mg la două zile interval poate fi necesară la unii pacienți, în asociere cu alte medicamente. Corticoterapia intraarticulară este utilă după artrocenteză pentru a stopa sinovita, a reduce durerea și a ameliora funcția articulară.

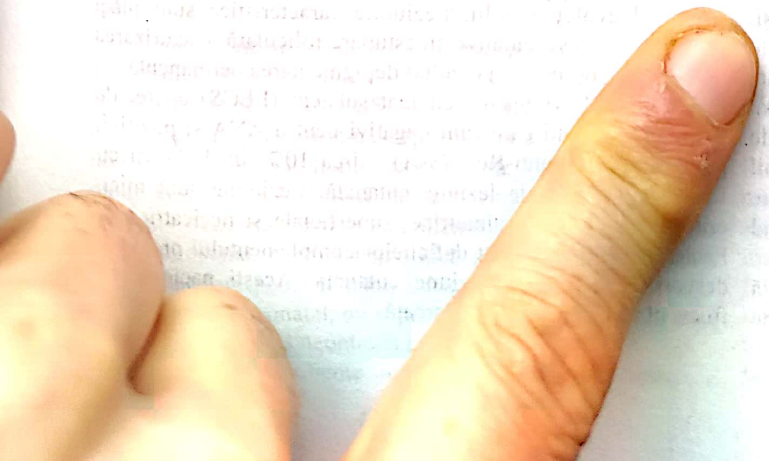
Sunt în curs de evaluare o serie de agenți biologici specifici care pot bloca evenimentele reprezentate în Figura 79-1.

BIBLIOGRAFIE

Arnett FC: Rheumatoid arthritis. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine. ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders. 1996, pp 1459-1466

Fox DA: Biological therapies: a novel approach to the treatment of autoimmune disease. Am J Med 1995; 99:82.

Harris ED: Rheumatoid arthritis: pathophysilogy and implication for therapy. N Engl J Med 1990; 322:1277.



80

Lupus eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală de etiologie necunoscută, caracterizată prin producerea de autoanticorpi care participă la lezarea mediată imunologic a ţesuturilor din mai multe organe şi sisteme. Evoluţia clinică este caracterizată prin perioade de remisiune şi recăderi acute sau cronice. Spectrul clinic al LES variază de la formele cele mai uşoare de rash cutanat până la afectarea fulminantă cu risc vital a organelor interne. Nici o anomalie clinică sau test izolat nu stabileşte definitiv diagnosticul. În consecinţă, criteriile dezvoltate în scop epidemiologic şi de cercetare pot fi folosite pentru identificarea pacienţilor cu LES şi pentru diferenţierea lor de pacienţi cu alte tulburări (Tabel 80-1). Cauzele fecvente de deces în LES includ insuficienţa renală, hemoragia, infecţia, boala pulmonară şi vasculita. Rata de supravieţuire la 10 ani este de aproximativ 90%.

Lupus-ul eritematos sistemic poate apare la orice vârstă, cu un maxim al incidenţei la debut între 16-55 ani. LES apare mai des la femei şi pare să fie mai frecvent în anumite grupuri rasiale, în special la negri şi, posibil, la chinezi şi alte populaţii asiatice. Riscul dezvoltării LES la o femeie de culoare este estimat la 1:250.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENIE

Fiecare aspect esenţial al sistemului imun a fost raportat a fi anormal la pacienţii cu LES. Ca urmare, nu este clar care defect este fundamental în patogenia LES. Hiperactivitatea imună este ilustrată de producţia a numeroşi autoanticorpi care pot rezulta din interacţiunea factorilor genetici, de mediu şi hormonali (Fig. 80-1). Nu este pe deplin înţeles ce anume declanşează această supraactivitate imunologică. Totuşi, diverşi agenţi din mediu, precum medicamentele sau razele ultraviolete pot declanşa boala. La unele persoane, predispoziţia genetică pentru LES poate fi foarte importantă. Dacă un membru al familiei are LES, probabilitatea de dezvoltare a LES creşte cu aproximativ 30% pentru gemenii identici şi cu 5% pentru alte rude de gradul I. Anumite deficienţe ale complementului, cea mai frecventă fiind deficitul C2, au fost, de asemenea, asociate cu LES.

Lupus-ul eritematos sistemic este clasificat drept o boală cu complexe imune; este o boală mediată în principal de anticorpi. Acest proces a fost bine demonstrat în boala renală asociată LES, dar nu a fost la fel de bine definită în alte organe şi sisteme. Anticorpii antinucleari (ANA) şi anti-ADN dublu catenar (anti-ADN dc) - reacţionează cu antigenele în circulaţie sau în glomerul, conducând la fixarea complementului urmată de eliberarea factorilor chemotactici şi eliberarea mediatorilor din leucocite. Continuarea depunerii anticorpilor şi inducerii inflamaţiei poate, în final, conduce la lezarea renală ireversibilă. Procese similare apar în alte organe şi cu alte celule; autoanticorpii pot fi direcţionaţi împotriva eritrocitelor, trombocitelor şi limfocitelor.

Trei leziuni histologice sunt cele mai caracteristice pentru LES: 1. leziunile în "bulb de ceapă" (=onion-skin) găsite în arterele splinei şi care constau în straturi concentrice de fibroză, în jurul vasului; 2. endocardita verucoasă Libman-Sachs, vegetaţii pe valvele cardiace şi 3. corpii hematoxilinici, mase globulare de material dens, omogen, colorate în roşu cu hematoxilină-eozină. Corpii hematoxilinici care pot fi găsiţi în toate organele sunt identici cu incluziunile corpusculare din celulele lupice (LE) şi reprezintă, probabil, interacţiunea anticorpilor cu nucleoproteinele.

Subtipuri specifice de lupus

Deşi LES este o boală cu variabilitate mare a prezentării clinice şi evoluţiei, anumite subtipuri de LES merită o menţiune specială (Tabel 80-2). 90% dintre bolnavii cu lupus eritematos discoid (LD) au leziunea limitată la tegument. 10% dintre pacienţii cu LES idiopatic au leziuni cutanate discoide la debutul bolii şi 25% pot dezvolta aceste leziuni pe parcursul evoluţiei bolii. Leziunile caracteristice sunt plăci eritematoase descuamative cu astupare foliculară. Cicatrizarea centrală are, deseori, ca rezultat depigmentarea permanentă.

Lupus-ul eritematos cutanat subacut (LECS) apare, de obicei, la pacienţi care sunt negativi pentru ANA şi pozitivi, pentru anticorpi anti-Ro (SS-A). Circa 10% din bolnavii cu LES au acest tip de leziune cutanată. Leziunile sunt mici, eritematoase inelare, simetrice, superficiale şi necicatriciale. Pacienţii cu LES asociat deficitelor complementului prezintă, deseori, acest tip de leziune cutanată. Aceşti pacienţi au frecvent fotosensibilitate marcată.

TABELUL 80- 1 Criterii de clasificare a lupusului eritematos sistemic*

Criteriu	Definire
1. Eritem malar	Eritem fix, plat sau proeminent, la nivelul eminenţelor malare, cu tendinţă de a cruţa şanţurile nazolabiale
2. Eritem discoid	Pete eritematoase proeminente cu cruste keratozice aderente şi astupare foliculară; cicatrizarea atrofică poate apare în leziunile vechi.
3. Fotosensibilitate	Eritem cutanat ca rezultat al unei reacţii neobişnuite la expunerea la soare, din descrierea pacientului sau observat de medic.
4. Ulcere orale	Ulceraţii orale sau nazofaringiene, de obicei nedureroase, observate de medic.
5. Artrita	Artrită neerozivă care afectează 2 sau mai multe articulaţii periferice, caracterizată prin sensibilitate, tumefiere sau exsudat.
6. Serozita	a. Pleurezie - anamneză convingătoare de durere pleurală sau frecătură auzită de medic sau dovadă de exsudat pleural. ori b. Pericardită- documentată prin electrocardiogramă sau frecătură, sau dovezi de exsudat pericardic.
7. Anomalii	a. Proteinurie persistentă > 0,5 g/zi sau > 3+ dacă nu s-a efectuat dozarea cantitativă. ori b. Cilindri celulari - fie eritrocitari, hemoglobinici, granuloşi, tubulari sau micşti.
8. Anomalii neurologice	a. Convulsii - în absenţa medicamentelor cu potenţial convulsivant şi a tulburărilor metabolice cunoscute (ex: uremie, cetoacidoză sau dezechilibru hidroelectrolitic) ori b. Psihoză - în absenţa medicamentelor potenţial implicate şi a tulburărilor metabolice cunoscute (ex: uremie, cetoacidoză, dezechilibru hidroelectrolitic)
9. Anomalii hematologice	a. Anemie hemolitică – reticulocitoză ori b. Leucopenie - < 4000/mm^3 în două sau mai multe ocazii c. Limfopenie - (<1500/mm^3 în două sau mai multe ocazii ori d. Trombocitopenie - < 100000/mm^3 în absenţa medicamentelor potenţial trombocitopenizante.
10. Anomalii imunologice	a. Prezenţa celulelor lupice ori b. Anti - ADN: anticorpi împotriva ADN-ului nativ în titru anormal ori c. Anti - Sm: prezenţa anticorpilor împotriva antigenului nuclear Sm ori d. Test serologic pentru sifilis fals-pozitiv cunoscut a fi pozitiv de cel puţin 6 luni şi confirmat prin test de imobilizare a Treponemei pallidum sau test de absorbţie a anticorpului fluorescent treponemal.
11. Anticorpi antinucleari	Un titru anormal al anticorpilor antinucleari prin imunofluorescenţă sau o tehnică echivalentă, în orice moment şi în absenţa medicamentelor cunoscute a fi asociate cu sindromul lupic indus medicamentos.

* Clasificarea este bazată pe 11 criterii. În scop clinic, se consideră că o persoană are lupus eritematos sistemic dacă oricare 4 sau mai multe din cele 11 criterii sunt prezente, succesiv sau simultan, pe parcursul oricărei perioade de observaţie.
După Schur PH: Systemic lupus erythematosus. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine. ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1475-1477.

Debutul tardiv al LES, definit ca prezentare după vârsta de 50 ani, este responsabil de aproximativ 15% din totalitatea cazurilor. Aceşti pacienţi au o incidenţă mai mare a bolii pulmonare interstiţiale, însă afectarea renală şi neuropsihică sunt mai rare. Diagnosticul LES în grupul de pacienţi mai în vârstă poate fi dificil datorită prevalenţei ridicate a autoanticorpilor la persoanele vârstnice, unei expuneri crescute la medicamente care produc markeri serologici de LES şi unei prevalenţe crescute a altor boli reumatice, precum sindromul Sjögren, care se pot manifesta cu aceleaşi aspecte întâlnite în LES.

Lupus-ul neonatal, un sindrom rar, pare o complicaţie a transferului transplacentar de la mamă la făt a anticorpilor îndreptaţi împotriva Ro (SS-A) şi/sau La (SS-B). La scurt timp după naştere, nou-născuţii dezvoltă leziuni discoide tipice la expunerea la lumină ultravioletă. Totuşi foarte puţini dintre ei dezvoltă LES mai târziu în cursul vieţii. Unii nou-născuţi dezvoltă alte complicaţii tranzitorii precum trombocitopenia, anemia hemolitică şi, rareori, bloc cardiac congenital care poate fi fatal. Pacientele cu LES care au un copil cu lupus neonatal, au o probabilitate de 25% de a avea un alt copil cu lupus neontal la sarcina următoare.

Câteva medicamente au fost raportate ca inducând manifestări de LES, dar numai hidralazina, procainamida, clorpromazina, metildopa şi izoniazida sunt considerate a avea o corelaţie strânsă. Manifestările clinice ale lupusului indus medicamentos sunt similare celor ale LES idiopatic, cu excepţia faptului că afectarea renală şi a sistemului nervos central sunt neobişnuite. În plus, simptomele sunt de obicei, uşoare şi reversibile când administrarea medicamentului este întreruptă. Totuşi, ANA pot rămâne pozitivi pentru luni sau ani. Există o asociere strânsă între dozele mari de procainamidă, hidralazină şi izoniazidă şi prezenţa fenotipului acetilator lent.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prezentarea tipică a LES apare la puţini bolnavi. Mai frecvent, pacienţii prezintă iniţial unul sau două simptome precum astenie fizică, mialgii şi artrită, tardiv putând dezvolta manifestări adiţionale de LES (Tabel 80-3).

LES este caracterizat de perioade de exacerbări urmate de remisiune sau boală inactivă. Majoritatea bolnavilor au la momentul diagnosticului manifestări generale cum ar fi fatigabilitate, febră şi pierdere ponderală. Fatigabilitatea, deşi

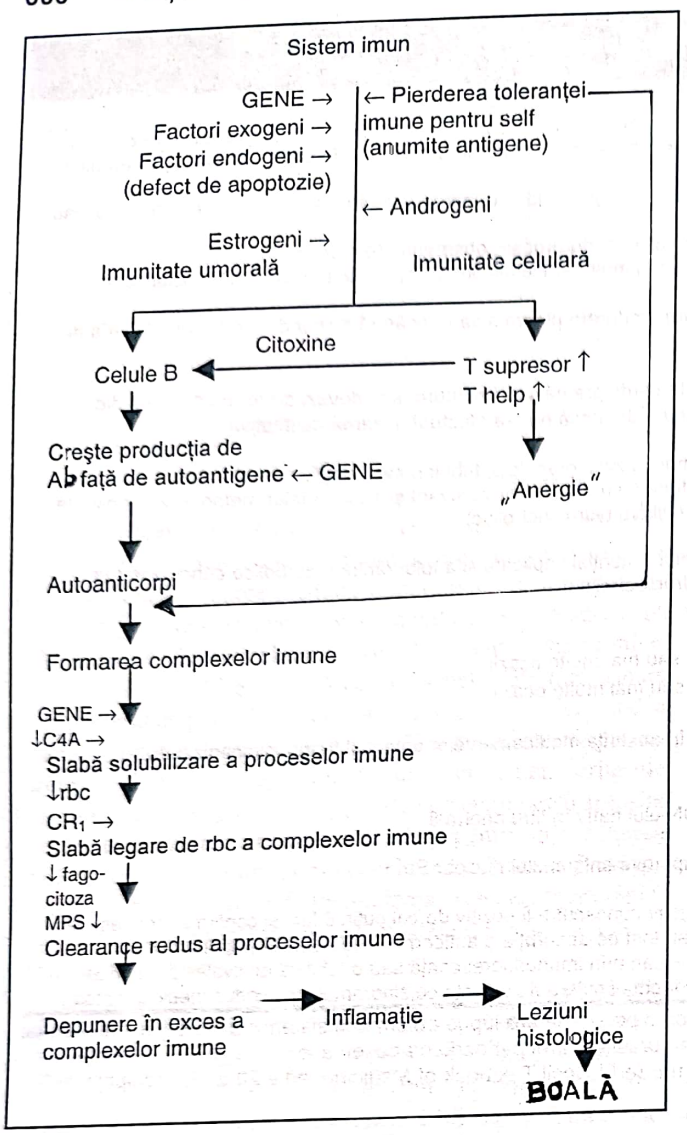


Figura 80 –1

Evenimentele patogenice în lupusul eritematos sistemic (LES). MPS= sistem fagocitar mononuclear. (După Schur PH: Systemic lupus erythematosus. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1475-1477.)

dificil de evaluat, poate fi primul semn al exacerbării bolii.

Artralgiile şi artritele apar la 95% dintre pacienții cu LES. Manifestările articulare sunt, de obicei, mai tranzitorii decât la bolnavii cu artrită reumatoidă (PR). Artrita este tipic simetrică şi implică articulațiile mici ale mâinilor, pumnilor şi picioarelor. Deformări similare celor din PR se dezvoltă la 10-15% dintre pacienți; totuşi, eroziunile osoase caracteristice PR

TABELUL 80- 2 Subtipuri de lupus

Idiopatic
Sistemic
Discoid
Cutanat subacut (ANA- negativ)
Cu debut tardiv
Neonatal
Indus de medicamente

ANA= Anticorpi antinucleari

TABELUL 80- 3 Anomalii clinice obişnuite la pacienții cu LES

Manifestare	Frecvența aproximativă (%) La debut	Frecvența aproximativă (%) În orice moment
Nespecifice	-	90
Fatigabilitate	36	80
Febră	-	60
Pierdere ponderală	69	95
Artralgii/mialgii		
Specifice	-	
Artrită		
Cutanate	40	50
Eritem în fluture	6	20
LE discoid	29	58
Fotosensibilitate	11	30
Ulcere mucoase	-	71
Alopecie	18	30
Sindrom Raynaud	-	15
Purpură	-	9
Urticarie	16	50
Renale	-	18
Nefroză	-	38
Gastrointestinale	3	50
Pulmonare	-	45
Pleurezie	-	24
Exsudate	-	29
Pneumonie	-	46
Cardiace	-	48
Pericardită	-	23
Sufluri	-	34
Modificări EKG %	7	50
Adenopatii	-	20
Splenomegalie	-	25
Hepatomegalie	12	75
Sistem nervos central	-	Majoritatea
Funcționale	-	20
Psihoză	-	20
Convulsii	-	90
Hematologice		

EKG= electrocardiogramă; LE= lupus eritematos; LES= lupus eritematos sistemic
După Schur PH: Systemic lupus erythematosus. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a-20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1477.

nu apar. În plus, nodulii reumatoizi (7%) şi factorul reumatoid (15-20%) pot fi detectați la pacienții cu LES. Artrita infecțioasă şi necroza avasculară a osului sunt două cauze suplimentare ale durerii articulare, care trebuie luate în considerație la bolnavii cu LES. Anomaliile cutanate, ale părului şi ale mucoaselor sunt a doua manifestare, ca frecvență, la bolnavii cu LES, fiind întâlnite la 85% dintre cazuri. Pot să apară multe tipuri diferite de manifestări cutanate. Eritemul malar clasic "în fluture", un rash eritematos care acoperă pometii obrajilor şi piramida nazală fără afectarea şanțurilor nazolabiale, poate apare în absența expunerii la soare, dar aceasta îl agravează. Cel de-al doilea tip de rash eritematos frecvent observat la bolnavii cu LES, este eritemul maculopapular care poate fi localizat oriunde pe corp. În plus, mai apar leziunile disoide şi de LECS discutate anterior, dar şi alte manifestări cutanate care includ urticarie, bule, livedo reticularis, paniculite (lupus profund), alopecie şi leziuni vasculitice.

O cincime dintre bolnavi au leziuni cutanate vasculitice manifestate ca livedo reticularis, noduli dureroşi, ulcere purpurice ale membrelor inferioare sau hemoragii în aşchie. Ulcerele mucoase, deseori nedureroase, apar la nivelul palatului dur şi moale. Fenomenul Raynaud poate fi suficient de sever pentru a produce gangrenă a degetelor.

Conjunctivita, episclerita, şi keratoconjunctivita apar la cca. 20% dintre pacienţi. Vasculita retiniană este neobişnuită, dar poate duce la cecitate. Corpii citoizi, exsudate albe adiacente vaselor de sânge retiniene, sunt asociaţi cu boala activă a sistemului nervos central.

Durerea abdominală, deseori o problemă de diagnostic, poate fi manifestarea serozitei, a arteritei mezenterice sau a pancreatitei, sau poate fi secundară unei perforaţii viscerale (ulceraţie indusă de medicamente sau produsă de vasculită). Hepatosplenomegalia este semnalată la cca. 30% bolnavi.

Deseori apare durere toracică pleurală, cu sau fără exsudat pleural. Trebuie exclusă prezenţa embolilor pulmonari, deoarece tromboflebita apare la aproximativ 10% dintre pacienţii cu LES. Afectarea acută a parenchimului pulmonar se poate manifesta ca pneumonită acută, cu sau fără hemoragie pulmonară. Totuşi, diagnosticul de pneumonită lupică trebuie pus numai după ce a fost exclusă cu certitudine o cauză infecţioasă. Sindromul de "micşorare" pulmonară este o entitate rară, datorată miopatiei diafragmului care produce, de obicei, pierderea progresivă a volumului pulmonar.

Afectarea renală semnificativă clinic apare la 50% dintre pacienţii cu LES, dar, din fericire, numai o minoritate dintre aceştia vor evolua spre insuficienţă renală ireversibilă. Cel mai frecvent semn al nefropatiei lupice este proteinuria; alţi indicatori ai bolii renale active sunt hipertensiunea arterială, hematuria şi cilindrii eritrocitari. Gradul de boală activă şi cicatrizare sunt factori care afectează semnificativ prognosticul pacientului; în consecinţă, se practică deseori o biopsie renală pentru a ajuta la stabilirea terapiei prin determinarea activităţii şi cronicităţii bolii.

Manifestările neuropsihice ale LES sunt frecvente şi acoperă întreg spectrul bolilor neurologice. Depresia şi psihoza sunt frecvente. Afectarea sistemului nervos central se poate manifesta şi ca boală organică cerebrală, cu tulburări de orientare, memorie sau cunoaştere. Anomaliile lichidului cefalorahidian din cursul bolii neuropsihiatrice active includ creşterea proteinelor la circa 50% pacienţi. La câţiva pacienţi cu LES a fost raportată meningita aseptică indusă de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Utilitatea clinică a anticorpilor antineuronali şi anti-ribozomali P ca indicatori ai bolii active este controversată.

Pericardita, cea mai frecventă manifestare cardiacă este întâlnită în până la 30% din cazuri; progresează rar la tamponadă sau pericardită constrictivă. În lichidul pericardic se găsesc frecvent celule lupice. Miocardita, deseori asociată pericarditei, se manifestă clinic prin tahicardie, modificări de ST-T, insuficienţă cardiacă congestivă şi cardiomegalie. Pot apare leziuni valvulare severe, predominant la nivelul valvelor mitrală şi aortică. Endocardita verucoasă este prezentă la necropsie la aproape toţi bolnavii cu afectare cardiacă; endocardita bacteriană acută sau subacută poate apare pe valvele lezate de endocardita lupică. Infarctul miocardic poate fi rezultatul arteritei coronare, trombozei sau aterosclerozei premature, secundară corticoterapiei cronice.

La aproape toţi pacienţii cu LES care au boală activă sunt prezente una sau mai multe anomalii hematologice; acestea cuprind anemie normocromă, normocitară, anemie hemolitică (uneori cu test Coombs pozitiv), leucopenie (de obicei limfopenie) şi trombocitopenie. La bolnavii cu LES au fost identificaţi anticorpi împotriva unor factori ai coagulării; cel mai frecvent este anticoagulantul lupic (un anticorp antifosfolipidic) care este găsit la până la 25% dintre pacienţi şi este identificat, de regulă, prin prelungirea timpului de tromboplastină parţială (vezi Capitol 25). Totuşi, este asociat cu boala trombotică şi nu cu sângerări. La pacienţii cu anticoagulant lupic sunt frecvente tromboza arterială şi venoasă, infarctul placentar şi trombocitopenia. Inhibitorii care inactivează specific factorii coagulării (II, VIII, IX, şi XII) sunt asociaţi cu majoritatea episoadelor de sângerare majoră. Testele fals-pozitive de sifilis au fost găsite la până la 25% dintre pacienţi şi există o corelaţie strânsă a lor cu prezenţa anticoagulantului lupic.

Utilizarea contraceptivelor orale conţinând derivaţi de estrogeni a fost deseori asociată cu o exacerbare a LES; astfel încât trebuie evitată la aceşti pacienţi. Datele actuale sugerează că pacientele cu LES în remisiune nu prezintă probabilitate de exacerbare în cursul sarcinii; totuşi, femeile cu LES activ, mai ales cele cu afectare renală au o frecvenţă crescută a exacerbării bolii, precum şi a complicaţiilor sarcinii cum ar fi avort spontan, făt mort intrauterin sau naştere prematură. Pre-eclampsia este o complicaţie frecventă a sarcinii, care este dificil de deosebit de o acutizare a nefritei la o pacientă cu LES.

EVALUARE DE LABORATOR

Marker-ul serologic al LES este producerea unui titru crescut de autoanticorpi direcţionaţi împotriva diferitelor componente nucleare (ANA) (Tabel 80-4). Determinarea nivelului ANA este utilă ca test screening, dar numeroşi pacienţi cu alte boli autoimune sau chiar boli neînrudite pot avea, de asemenea, teste pozitive (Tabel 80-5). Anticorpii serici împotriva ADNdc şi Sm sunt detectaţi aproape exclusiv la bolnavi cu LES.

Anemia este, de obicei, prezentă la pacienţii cu boală activă. La jumătate dintre bolnavi este prezentă leucopenia. Poate apare leucocitoză, dar nu trebuie atribuită LES până când nu a fost atent căutată şi eliminată posibilitatea unei infecţii. Hipergamaglobulinemia şi reducerea nivelului complementului hemolitic (CH_{50}) sunt frecvente, în special în boala activă. În urina bolnavilor cu afectare renală activă apar proteinurie, cilindri şi leucocite. Revărsatele pleurale sunt, de obicei, exsudate. Celulele lupice sunt observate în lichidul pleural şi pericardic.

TRATAMENT

Lupusul eritematos sistemic este o boală fără vindecare cunoscută, astfel că tratamentul este bazat pe îndepărtarea simptomelor, deprimarea inflamaţiei şi prevenirea leziunilor ulterioare. La fiecare pacient trebuie cântărit raportul risc/beneficiu al medicamentelor potenţial toxice. Organul (sau organele) implicate şi severitatea bolii dictează terapia

TABELUL 80- 4 Autoanticorpi identificați la pacienții cu LES

Specificitatea anticorpului	Comentarii
Nuclear	
ANA	Prezent la cca. 90% pacienți cu LES, dar şi în alte câteva boli
ADN dublu catenar	Limitat la LES; apare la 50% pacienți
Histone H1, H3-H4	LES
Histone H2A-H2B	Mai frecvent în LES indus de medicamente .
Sm	Limitat la LES; găsit la 25-60% pacienți.
Ribonucleoproteină (RNP)	Titrurile cele mai ridicate sunt în boala mixtă a țesutului conjunctiv, dar apare şi în LES.
SS-A (Ro)	Sindrom Sjögren, LES (30-40%)
SS-B (La)	Sindrom Sjögren, LES (15%)
Determinanți ai membranei celulare	Frecvent în LES
Eritrocite	Pot apare cu sau fără hemoliză
Leucocite	Granulocite, limfocite T şi B
Trombocite	Frecvent, cu sau fără trombocitopenie
Alții	
Factori ai coagulării	LES şi alte boli,
Fosfolipide (cardiolipina, anticoagulant lupic)	LES, alte boli, în afara altor boli
Neuronal	Lupus activ al SNC
Proteină P ribozomală	Lupus activ al SNC

ANA= anticorpi antinucleari; SNC= sistem nervos central; LES= lupus eritematos sistemic. Modificat după Steinberg AD: Systemic lupus erythematosus. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a, WB Saunders, 1992, p 1524.

specifică. Un pacient cu eritem cutanat şi/sau simptome articulare necesită un tratament diferit față de un bolnav cu proteinurie, cilindri hematici în urină şi nivel seric scăzut al complementului. Pacienții trebuie informați asupra bolii, tratamentelor şi a prognosticului relativ bun al LES. Majoritatea problemelor grave nu îi afectează pe cei mai

TABELUL 80- 5 Bolile asociate cu ANA

Lupus eritematos sistemic
Sindrom Sjögren
Artrită reumatoidă
Artrită juvenilă
Lepră
Mononucleoză infecțioasă
Sclerodermie
Boală hepatică
Fibroză pulmonară primitivă
Vasculită
Dermatomiozită/polimiozită
Boală mixtă a țesutului conjunctiv
Crioglobulinemia mixtă
Îmbătrânire
Medicamente

ANA = Anticorpi antinucleari Schur PH: Systemic lupus erythematosus. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1475-1477.

mulți dintre pacienți. Lumina ultravioletă trebuie limitată sau evitată la acei pacienți care au fotosensibilitate. Protectoarele antisolare cu SPF ≥ 15 sunt utile la majoritatea pacienților. Estrogenii, dacă nu sunt contraindicați sau asociați cu exacerbarea bolii, sunt recomandați pentru efectele lor benefice în privința bolii arteriale coronariene şi asupra osteoporozei. Hipertensiunea aarterială trebuie tratată agresiv. Boala renală necesită decizii terapeutice speciale; biopsia renală este efectuată pentru a determina terapia adecvată şi prognosticul. O biopsie care demonstrează leziuni proliferative active oferă argumente pentru utilizarea medicamentelor citotoxice, în timp ce histologia de nefropatie membranoasă poate indica numai corticoterapie izolată.

Intervenția farmacologică specifică include utilizarea AINS, corticosteroizilor, antimalaricelor şi medicamentelor citotoxice. AINS sunt folosite pentru tratarea artralgiilor, artritei uşoare, pleureziei, pericarditei, mialgiilor şi cefaleei. Efectele adverse posibile ale AINS cuprind simptome gastrointestinale, alterarea funcției renale şi, rareori, meningită aseptică. Corticosteroizii sunt administrați frecvent, dar indicațiile pentru utilizarea lor sunt imprecise. Obiectivul principal al corticoterapiei este controlul răspunsului inflamator în scopul prevenirii leziunilor terminale ale organelor. Pentru scurte perioade, pot fi necesare doze mari de prednison (>60 mg/zi) , iar tentativa de scădere treptată a dozei şi de administrare alternativă, o zi da şi una nu, trebuie făcută cât mai repede posibil, deoarece efectele adverse ale steroizilor administrați în regim alternativ sunt mai puțin severe decât în cazul administrării zilnice. În permanență trebuie judecata toxicitatea corticoterapiei pe termen lung comparativ cu beneficiile tratamentului continuu.

Antimalaricele sunt utilizate deseori în cazul manifestărilor dermatologice şi musculoscheletice. Efectul advers major al acestor medicamente este toxicitatea retiniană, iar bolnavul trebuie supus unui examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului şi, apoi, la fiecare 6 luni pe parcursul terapiei. Azatioprina poate fi utilă pentru pacienții cu boală renală moderată sau pentru aceia cu afectare cutanată sau artrite rezistente la tratament. Ciclofosfamida, în administrare orală zilnică sau puls-terapie intravenoasă lunară, în asociere cu corticosteroizii este utilizată frecvent în tratamentul tipurilor de nefrită proliferativă. Datele actuale sugerează ca terapia cu ciclofosfamidă permite menținerea funcției renale pentru perioade lungi de timp.

BIBLIOGRAFIE

Boumpas DT Austin HA, Fessler BJ et al: Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 1 : Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. Ann Intern Med 1995; 122:940-950.

Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ et al: Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pothogenesis. Ann Intern Med 1995, 122: 42-53.

Rothfield NF: Systemic lupus erythematosus: Clinical aspects and treatment. *In* Mc Carty DJ, Koopman WJ (ed): Arthritis and Allied Conditions, ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1155-1178.

Schur Ph: Systemic lupus erythematosus. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1475-1483.

81

Sindromul Sjögren

Sindromul Sjögren (SS) este o boală inflamatorie cronică de natură probabil autoimună, caracterizată prin infiltrarea şi distrugerea glandelor exocrine, în special salivare şi lacrimale de către limfocite şi plasmocite. Spectrul bolii cuprinde forma primitivă, denumită complex sicca şi forma secundară, care este frecvent asociată cu artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic (LES) sau mai rar, alte boli ale ţesutului conjunctiv şi limfoproliferări benigne sau maligne.

MANIFESTĂRI CLINICE

Semnele şi simptomele SS pot fi subtile şi, ca atare, necesită o anamneză şi un examen clinic foarte atente. Infiltrarea limfocitară a glandelor lacrimale şi salivare produce complexul sicca. Datorită scăderii şi alterării producţiei de lacrimi apare senzaţia de uscăciune a ochilor şi acumularea unor secreţii groase, filamentoase de-a lungul unghiului intern al pleoapelor, dând senzaţia de vedere încețoşată, de nisip şi de corp străin. În timp, se dezvoltă congestia conjuctivală variabilă, scăderea acuităţii vizuale şi fotosensibilitate. Lipsa prelungită a secreţiilor lacrimale duce la eroziuni şi desprinderea epiteliului corneean (keratita filamentoasă), aşa cum este demonstrat de coloraţia roz-bengal şi de examinarea cu lampa cu fantă. Uscăciunea gurii, xerostomia, este frecventă, dar de severitate variabilă. Pacienţii pot descrie dificultatea de a mânca alimente solide, ca atunci când mănânci biscuiţi fără apă. Cariile dentare sunt accelerate datorită scăderii volumului de salivă şi pierderii relative a factorilor săi antibacterieni.

Prin acelaşi răspuns inflamator pot fi afectate şi alte suprafeţe mucoase. Afectarea tractului respirator poate conduce la epistaxis, răguşeală, bronşită sau pneumonie. Aglomerarea secreţiilor în trompa lui Eustache conduce la obstrucţie, otită medie cronică şi surditate de transmisie. Afectarea glandelor mucoase ale tractului gastrointestinal poate fi asociată cu disfagie, scăderea secreţiei acide gastrice, constipaţie şi insuficienţă pancreatică. Uscăciunea vaginală poate determina dispareunie.

Evoluţia SS poate fi complicată de manifestări extraglandulare, dar acestea sunt mai frecvente la pacienţii cu SS primitiv, mai degrabă decât secundar. Nefropatia interstiţială infiltrativă produce acidoză tubulară renală. Ca rezultat al vasculitei care afectează vasa nervorum apar neuropatii periferice şi craniene. Alte anomalii neuromusculare asociate includ miopatia, polimiozita şi vasculita cerebrală. Dispneea poate fi simptomul de prezentare a unei pneumonite interstiţiale difuze prin infiltrare limfocitică. Un deficit ventilator obstructiv a fost atribuit infiltrării limfocitare din jurul căilor aeriene mici. Purpura nontrombocitopenică a regiunilor dependente este asociată cu hipergamaglobulinemia policlonală. Fenomenul Raynaud apare la circa 20% bolnavi. Au mai fost raportate în asociere cu SS câteva alte tulburări cronice (Tabel 81-1).

Limfoproliferarea malignă sau pseudomalignă poate fi o parte importantă a bolii, mai ales în cazul SS primitiv. Majoritatea acestor limfoame sunt derivate din linia celulelor B şi se pot dezvolta gamapatii monoclonale. Acestea includ macroglobulinemia Waldenström, mielomul cu lanţuri uşoare şi, uneori, gamapatii monoclonale IgG şi IgA. Clinic, ne putem aştepta la un risc crescut de neoplazii la pacienţii cu tumefiere parotidiană marcată sau persistentă, splenomegalie sau adenopatie generalizată. Creşterea β-microglobulinei serice poate oferi un indiciu pentru acest subtip al SS.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul SS se bazează pe rezultatele testului Schirmer cu hârtie de filtru (umezirea a < 5mm în timp de 5 min. la un ochi neanesteziat), examinarea oftalmologică şi biopsia glandelor salivare minore. Demonstrarea eroziunilor corneene superficiale prin coloraţia roz-bengal şi a keratitei filamentoase prin examenul cu lampa cu fantă indică o keratoconjunctivită sicca mai avansată.

Biopsia glandelor salivare minore ale buzei inferioare în SS demonstrează infiltrarea limfocitară a glandelor acinoase şi distrucţia progresivă a ţesutului glandular. Diagnosticul de SS necesită prezenţa a două din următoarele trei criterii: (1) o biopsie caracteristică de glandă salivară labială; (2) keratoconjunctivită sicca; (3) o anomalie a ţesutului conjunctiv sau limfoproliferativă asociată:

Autoanticorpii sunt frecvenţi în SS (vezi Tabel 78-5). Pot fi remarcaţi numeroşi anticorpi cu specificitate de organ, inclusiv cei îndreptaţi împotriva glandelor parietale gastrice, microzomilor tiroidieni, tiroglobulinei, mitocondriilor, muşchiului neted şi antigenelor ductului salivar. Anticorpii faţă de un antigen proteic nuclear, SS-B (denumit şi La), apar la aproximativ 50-70% dintre pacienţii cu SS primitiv şi, într-o măsură mai mică, la pacienţii cu LES. Anticorpii faţă de un

TABELUL 81- 1 Anomalii asociate cu sindromul Sjögren

Artrita reumatoidă
Lupus eritematos sistemic
Scleroza sistemică progresivă
Sindrom overlap
Polimiozită/dermatomiozită
Boala grefă contra gazdă
Limfom malign
Tiroidita cronică Hashimoto
Hepatita cronică activă
Ciroza biliară
Boala Graves
Insuficiența ovariană prematură
Boala celiacă
Dermatita herpertiformă
Miastenia gravis
Pemfigus
Lipodistrofie

antigen înrudit SS-A (denumit şi Ro) sunt ceva mai puțin specifici pentru SS, pot apare în LES şi sunt mai frecvent asociați cu vasculitele. Hiperreactivitatea celulelor B la pacienții cu SS determină hiperglobulinemie, uneori, complexe imune circulante şi poate fi asociată cu activitatea factorului reumatoid. Complementul este inconstant scăzut.

TRATAMENT

Tratamentul urmărește ameliorarea simptomelor şi a complicațiilor xeroftalmiei şi a xerostomiei. Xeroftalmia poate fi tratată cu lacrimi artificiale şi ocluzii chirurgicale punctiforme. Cea mai frecventă complicație, blefarita stafilococică trebuie tratată imediat cu antibiotice local sau, dacă este necesar, pe cale sistemică. Xerostomia este îngrijită prin menținerea hidratării orale şi prin utilizarea largă a sialogogilor. Infecțiile bronhopulmonare necesită atât antibiotice, cât şi măsuri suportive. Dispareunia poate fi tratată cu lubrifiante vaginale hidrosolubile. Corticosteroizii şi agenții imunosupresori trebuie utilizați numai la bolnavii cu incapacitate funcțională severă, aşa cum se observă în afectarea renală sau pulmonară.

BIBLIOGRAFIE

Hochberg MC: Sjögren's syndrome. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1488.

Moutsopoulos HM, Youinou P: New developments in Sjögren's Syndrome. Curr Opin Rheumatol 1991; 3 : 815 - 822

82

Miopatii inflamatorii idiopatice

Grupul miopatiilor inflamatorii idiopatice (MII) cuprinde polimiozita (PM) şi dermatomiozita (DM), dar şi miozita asociată altor boli ale ţesutului conjunctiv (BTC), miozita asociată cancerului (MAC) şi miozita cu incluzii corpusculare (MIC) (Tabel 82-1). Sunt caracterizate, în general, de slăbiciune musculară simetrică progresivă însoţită de nivele serice crescute ale enzimelor musculare, inflamaţie cu celule mononucleare la biopsia musculară şi anomalii electromiografice caracteristice. Din punct de vedere clinic, MII pot fi împărţite în trei categorii: (1) polimiozită, (2) dermatomiozită şi (3) miozita cu incluzii corpusculare.

La biopsia musculară(etalon pentru diagnostic) în aceste grupuri de boli se observă dovezi histologice proeminente de necroză şi regenerare a fibrelor musculare. Obliterarea capilarelor şi lezarea endoteliului sunt frecvente. Infiltratul inflamator în DM este predominant perivascular sau în septurile din jur, mai degrabă decât în interiorul fasciculelor musculare. În PM şi MIC se evidenţiază, în general, inflamaţie a endomisium-ului şi limfocite şi macrofage care înconjoară sau invadează fibrele musculare individuale. În DM, vasele sanguine intramusculare prezintă, de asemenea, hiperplazie endotelială, trombi de fibrină şi obliterări ale capilarelor. MIC este caracterizată de incluzii granulare bazofile în jurul marginii vacuolelor, denumite vacuole "înrămate" şi incluzii citoplasmatice eozinofile. Studii de microscopie electronică ale fragmentului bioptic sunt, deseori, necesare pentru a stabili diagnosticul, deoarece fixarea în parafină poate distorsiona granulele bazofile şi aspectul de vacuolă înrămată.

EVOLUŢIE CLINICĂ

Miopatia inflamatorie idiopatică are o incidenţă de aproximativ 1 la 100.000. DM poate afecta atât copiii,cât şi adulţii (femeile mai mult decât bărbaţii); PM apare, în principal, la adulţi, în general după adolescenţă. MIC (bărbaţi mai mult decât femei) tinde să apară după 40 ani.

Cea mai frecventă manifestare la debut, pentru toate MII, este slăbiciunea musculară simetrică, dezvoltată în decurs de săptămâni sau luni. Simptomele iniţiale obişnuite sunt dificultăţi la urcatul scărilor, ridicatul de pe scaun şi ridicarea unor obiecte. Afectarea muşchilor oculari şi faciali este extrem de rară, cu excepţia cazurilor foarte avansate şi în general, mişcările fine ale mâinilor sunt păstrate. Muşchii respiratori sunt, de asemenea, cruţaţi până în stadiile foarte tardive ale bolii. Mialgia şi sensibilitatea musculară pot fi manifestările predominante, mai ales în cazul DM.

Dermatomiozita este diferenţiată în virtutea eritemului asociat caracteristic. Aşa numitul eritem heliotrop este localizat tipic la nivelul pleoapelor superioare şi este însoţit de edem. Semnul Gottron este caracterizat prin eritem al articulaţiilor degetelor şi se prezintă deseori ca o erupţie proeminentă şi discret descuamativă. Un rash eritematos poate apare pe alte suprafeţe ale corpului inclusiv genunchi, coate, regiunea în "V" a gâtului şi toracelui superior şi pe spate şi umeri. DM la copii are ca particularitate frecvenţa mare a manifestărilor extramusculare, datorate în general vasculitei sistemice care poate afecta aproape orice organ. PM nu are manifestări clinice distincte şi diagnosticul este pus, de obicei, prin excluderea altor boli musculare şi neuromusculare.

Miozita cu incluzii corpusculare nu poate fi suspectată precoce în evoluţie, dar intră în discuţie, în general, când se observă răspunsul slab la tratament. Clinic, există o probabilitate mai mare a afectării muşchilor distali ai degetelor şi picioarelor. Aceşti pacienţi pot pierde precoce reflexul rotulian datorită slăbiciunii muşchiului cvadriceps şi pot, iniţial, mima o boală neurologică.

Ca şi PM, MIC poate fi întâlnită în asociere cu o diversitate de BTC autoimune, precum lupusul eritematos sistemic (LES) şi sclerodermia. Asocierea MII cu alte boli, ca de exemplu sclerodermie, LES şi artrită reumatoidă constituie ceea ce a fost denumit sindrom de suprapunere (overlap). Când acesta este prezent, artralgiile, mialgiile şi fenomenul Raynaud pot fi marcate.

Apariţia unei boli maligne în condiţiile unei MII este relativ neobişnuită (< 10%, dar poate fi mai ridicată la grupele de vârstă mai înaintate). Cele mai frecvente tumori care au fost raportate în asociere cu MII sunt carcinoamele de sân, plămân, ovar, colon, endometru, prostată şi stomac. La aproximativ trei pătrimi dintre pacienţii cu MAC, miozita precede diagnosticul neoplaziei cu 12-24 luni. Ca atare, este necesară căutarea unei malignităţi la pacienţii în vârsta de peste 50 ani; aceştia sunt cei cu cel mai mare risc de cancer asociat.

TABELUL 82- 1 Clasificarea miopatiilor inflamatorii idiopatice (MII)

Denumire	Simbol
Polimiozită idiopatică primitivă	PM
Dermatomiozită idiopatică primitivă	DM
Miozită asociată bolilor autoimune ale țesutului conjunctiv	MTC
Miozită asociată cancerului	MAC
Miozită cu incluzii corpusculare	MIC

Evoluția clinică a acestor boli este, în general, prelungită, cu remisiuni şi exacerbări, dar se pot produce complicații fatale, inclusiv aritmii cardiace (datorate, probabil, afectării muşchiului miocardic) şi dezvoltarea bolii pulmonare restrictive, care poate apare în până la 20% dintre cazuri.

DIAGNOSTIC ŞI MANIFESTĂRI DE LABORATOR

Tabloul clinic, modificările electromiografice, enzimele musculare crescute şi biopsia musculară distinctivă sunt mijloacele necesare diagnosticului MII şi al variatelor sale subgrupe (Tabel 82-2).

TABELUL 82- 3 Autoanticorpi găsiți la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice

Autoanticorp	Asocierea clinică
Autoanticorpi specifici miozitei	
Anti-ARNt-sintetază	PM cu boală interstițială pulmonară, artrită şi febră; mai rar în DM
Anti - Jo 1	
Anti - PL 7	
Anti - PL 12	
Anti - OJ	
Anti - EJ	
Anti - SRP	PM cu prognostic nefavorabil
Anti - MAS	PM după rabdomioliză alcoolică
Anti - Mi-2	DM

Anti SRP = anti-particulă de recunoaştere a semnalului; DM= dermatomiozită; PM= poliomiozită Adaptat după Wortmann RL: Idiopathic inflammatory myopathies. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1501.

Cercetări recente au fost direcționate spre examinarea posibilă a subtipurilor de MII pe baza unor diverse determinări serologice. Acestea cuprind anticorpii specifici miozitei, anti-aminoacil-ARNt sintetază şi anti-particulă de recunoaştere a semnalului (anti-SRP) (Tabel 82-3). Semnificația clinică a acestor subseturi, ca şi relevanța lor etiologică rămâne să fie determinată.

TABELUL 82- 2 Criterii de diagnostic al miopatiilor inflamatorii idiopatice

Criteriu	Polimiozită		Dermatomiozită		Miozita cu incluzii corpusculare
	Definită	Probabilă*	Definită	Uşoară sau precoce	Definită
Forța musculară	Slăbiciune musculară miopatică⊥	Slăbiciune musculară miopatică⊥	Slăbiciune musculară miopatică⊥	Forță musculară aparent normală⊖	Slăbiciune musculară miopatică + afectarea precoce a muşchilor distali⊥
Modificări electromiografice	Miopatice	Miopatice	Miopatice	Miopatice sau nespecifice	Miopatice cu potențiale mixte
Enzime musculare	Crescute (până la 50 de ori)	Crescute (până la 50 de ori)	Crescute (până la 50 de ori), sau normale	Crescute (până la 10 ori), sau normale	Crescute (până la 10 ori), sau normale
Modificări la biopsia musculară	Diagnostice pt. acest tip de miopatie inflamatorie	Miopatie nespecifică fără semne de inflamație primară	Diagnostice	Nespecifice sau diagnostice	Diagnostice
Eritem sau calcinoză	Absent	Absent	Prezent	Prezent	Absent

*În cazurile probabile este indicată o cură adecvată de prednison sau alt agent imunosupresor. Dacă, retrospectiv, boala este rezistentă la tratament, trebuie efectuată altă biopsie musculară pentru a exclude alte boli sau evoluția posibilă a unei miozite cu incluzii corpusculare.

⊥Slăbiciunea musculară miopatică afectează musculatura proximală mai mult decât cea distală şi cruță muşchii oculari şi faciali; este caracterizată de un debut subacut (săptămâni sau luni) şi progresie rapidă la pacienți fără antecedente familiale de boală neuromusculară, endocrinopatie, expunere la medicamente şi toxice miotoxice şi fără boală musculară biochimică (exclusă pe baza biopsiei musculare).

⊖Deşi forța musculară este aparent normală, pacienții au adesea un nou debut cu fatigabilitate discretă, mialgie şi iritabilitate. Testarea musculară atentă poate decela slăbiciune musculară discretă.

Reprodus, cu permisiune, după New England Journal of Medicine, vol 325, p. 1487, 1991.

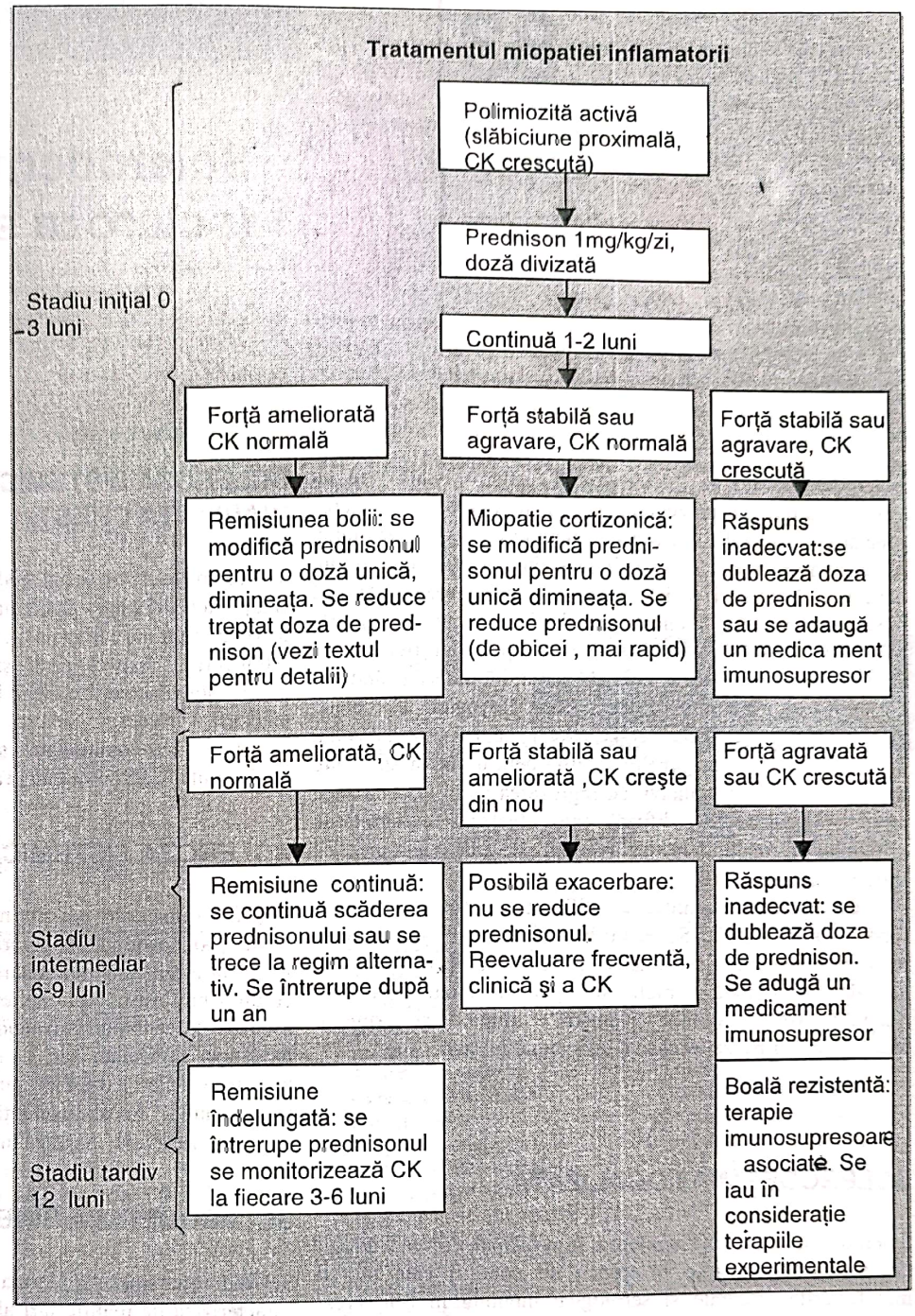


Figura 82-1

Algoritmul de tratament al miopatiei inflamatorii.
CK= creatin-kinaza (Modificat după Oddis CV: Therapy for myositis. Curr Opin Rheumatol 1991; 3:921, cu permisiune)

TRATAMENT

Tratamentul PM sau DM implică, de obicei, corticosteroizi şi terapie fizică de susţinere; dacă există indicaţii, pot fi adăugaţi agenţi imunosupresori (Fig. 82-1). Este important de semnalat că MIC nu răspunde, de regulă, la corticoterapie. Trebuie, de asemenea, să fim avertizaţi asupra miopatiei cortizonice, atunci când se folosesc doze mari de corticosteroizi pentru o perioadă îndelungată. În aceste situaţii, reducerea dozei de corticoizi poate deveni terapia adecvată.Prognosticul pe termen lung al PM şi DM este foarte bun sub tratament cu corticoizi şi imunosupresoare, având o rată de supravieţuire la 15 ani de 85-90%.

BIBLIOGRAFIE

Dalakas MC: Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991; 325:1487

Oddis CV: Therapy for myositis. Curr Opin Rheumatol 1991; 3:919

Wortmann RL: Idiopathic inflammatory myopathies. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1500.

83

Sclerodermia (scleroza sistemică)

Sclerodermia (literal "piele groasă") este o boală rară cu variate forme de prezentare şi, în funcţie de extinderea afectării viscerale, diverse modalităţi de evoluţie. Sclerodermia poate fi clasificată în funcţie de gradul extinderii îngroşării pielii (Tabel 83-1): scleroza sistemică (SS_c) este mai des întâlnită la adulţi, în timp ce formele localizate de sclerodermie (morphea) apar mai frecvent la copii. Persoanele cu SS_c limitată, denumită anterior sindrom CREST (C= calcinoză, R= sindrom Raynaud, E= boală esofagiană, S= sclerodactilie, T= teleangiectazii), nu dezvoltă, de obicei, afectarea organelor interne pentru câţiva ani. Spre dosebire de aceştia, bolnavii cu îngroşarea pielii generalizată, rapid progresivă (SS_c difuză) care afectează extremităţile proximale şi trunchiul au risc mai mare de a dezvolta precoce leziuni viscerale severe.

Caracteristicile clinice ale SSc sunt pielea lucioasă şi fenomenul Raynaud. SSc este o boală generalizată a arterelor mici şi a ţesutului conjunctiv caracterizată prin obliterări vasculare şi fibroză a pielii şi organelor interne, inclusiv tractul gastrointestinal, plămâni, inimă, şi rinichi. Mecanismele fibrozei excesive nu sunt cunoscute.

SCLERODERMIA LOCALIZATĂ

Sclerodermia localizată afectează, în principal, copiii şi adulţii tineri şi este un grup heterogen de condiţii care nu au manifestările viscerale şi serologice întâlnite în SSc (vezi Tabel 83-1). Morphea începe cu zone de eritem sau colorație violacee a pielii care evoluează în leziuni scleroase cu o culoare de ceară sau fildeş. Plăcile pot creşte în dimensiuni până la câţiva centimetri diametru şi sunt înconjurate deseori de o margine violacee de inflamaţie. Leziunile pot deveni răspândite şi confluente, situaţie care poartă numele de morphee generalizată. Mai frecvent, leziunile se "înmoaie" spontan după luni sau ani. În forma liniară a bolii, leziunile sclerotice apar ca benzi şi dungi liniare, mai frecvent la extremităţi şi, rar, pe frunte, trunchi sau scalp frontoparietal. Când este afectată regiunea frontoparietală, leziunea se numeşte "în lovitură de sabie" şi poate determina asimetrie facială desfigurantă cu hemiatrofie.

SCLEROZA SISTEMICĂ LIMITATĂ (VARIANTA CREST)

Vârsta obişnuită de debut a SSc limitate este în decada a treia şi a patra (20-39 ani). Pacientul poate avea istoric de fenomen Raynaud timp de câţiva ani şi prezintă, apoi, edem cutanat sau "strângerea" (aspect rigid şi întins) al mâinilor, feţei şi picioarelor. Pacienţii cu SSc limitată au o frecvenţă redusă a afectării viscerale severe (renală, pulmonară); totuşi, hipertensiunea pulmonară şi boala esofagiană nu sunt neobişnuite în SS_c limitată (Tabel 83-2).

SCLEROZA SISTEMICĂ DIFUZĂ

Deşi SS_c difuză este mai puţin frecventă decât SS_c limitată, ea are un prognostic mai nefavorabil datorită frecvenţei mai mari a afectării renale şi pulmonare (vezi Tabel 83-2). Poate apare cu un debut brusc, cu tumefierea mâinilor, feţei şi picioarelor asociată cu fenomen Raynaud. Aceste modificări pot evolua în câteva săptămâni sau luni, cu extinderea la zonele mai proximale ale extremităţilor, precum şi a toracelui şi abdomenului. Aceşti pacienţi trebuie atent urmăriţi pentru afectarea viscerală, mai ales hipertensiune şi leziuni renale.

SCLERODERMIA SINESCLERODERMA

Sclerodermia sinescleroderma nu este o situaţie rară. Ea este caracterizată de manifestări ale organelor interne şi anomalii vasculare şi serologice în absenţa unor modificări tegumentare detectabile clinic.

MANIFESTĂRI CLINICE

Virtual, toţi pacienţii cu SSc au fenomen Raynaud, care este definit ca o paloare episodică a degetelor produsă de expunerea la frig sau stress, asociată cu cianoză, urmată de eritem, furnicături şi durere. Fenomenul Raynaud, atribuit atât vasospasmului cât şi bolii structurale a vaselor sanguine, afectează în principal, mâinile şi picioarele şi, mai rar,

TABELUL 83- 1 Clasificarea sclerodermiei

- Sclerodermie localizată
  - Morphea
    - Circumscrisă, "în picătură"
    - Generalizată
  - Lineară (cu hemiatrofie)
  - În "*lovitură de sabie*" (cu sau fără hemiatrofie facială)
- Sclerodermie sistemică (SS_c)
  - SS_c difuză
  - SS_c limitată (denumită anterior sindrom CREST)
  - Scleroza sistemică sinescleroderma
  - Suprapuneri cu alte boli al ţesutului conjuctiv
- Legată de medicamente sau factori de mediu
  - Boala la clorură de vinil
  - Pentazocină
  - Bleomicină
  - Sindromul uleiului toxic (ulei de rapiţă contrafăcut)
  - Tricloretilenă
  - 5-hidroxitriptofan sau L-triptofan
  - Mamoplastie de mărire a sânilor (parafină, silicon)
- Boli cu modificări cutanate care mimează sclerodermia.
  - Fasciita eozinofilică
  - Sindromul mialgiei eozinofilice
  - Boala cronică grefă-contra-gazdă
  - Sindrom carcinoid
  - Acromegalie
  - Cheiroartropatie diabetică (sindrom de limitare a mobilităţii articulare)
  - Scleredemul adult Buschke.
  - Scleromixedem (papulomucinoză).
  - Lichen scleros şi atrofic.
  - Sindrom Werner
  - Porfirii
  - Acrodermită cronică atrofică
  - Amiloidoză (primitivă şi asociată mielomului)
  - Progeria
  - Fenilcetonurie

CREST= Calcinoză, Sindrom Raynaud, boală esofagiană, sclerodactilie şi telangiectazii

urechile, nasul şi limba. Durata modificărilor trifazice de coloraţie variază de la minute la ore. Fenomenul Raynaud sever poate arăta o fază predominantă de cianoză şi poate produce cicatrici digitale deprimate, gangrenă francă şi/sau autoamputaţii ale degetelor de la mâini sau picioare.

Aspectul tegumentelor este cea mai caracteristică manifestare pentru diagnosticul SS_c; diagnosticul poate fi pus prin examinarea ţesutului şi localizării pielii închistate. Prin definiţie, pacienţii cu SS_c difuză au pielea lezată în porţiunile proximale ale extremităţilor în asociere cu toracele şi abdomenul. Totuşi, strângerea pielii în SS_c începe, la aproape toate cazurile, de la degete şi mâini astfel încât diferenţierea între forma difuză şi cea limitată a SS_c poate fi dificilă în stadiile iniţiale ale bolii. Faza iniţială a afectării cutanate este caracterizată de un edem indurat nedureros, urmat de dispariţia treptată a edemului în urma căruia ramâne un tegument îngroşat, indurat şi întins.

Aceste modificări pot evolua în 12-18 luni spre cuprinderea unor zone mai proximale ale extremităţilor, precum şi a trunchiului. În stadiile tardive ale bolii se poate dezvolta atrofia (subţiere), ducând la laxitatea dermului superficial; observaţia clinică a unei ameliorări a modificărilor cutanate în SSc avansată poate reflecta această fază atrofică. Atrofia este semnalată, în principal, deasupra articulaţiilor, la locurile cu contractură în flexie, precum articulaţia cotului şi interfalangiene proximale; aceste zone sunt predispuse la dezvoltarea ulceraţiilor. Sunt frecvente zone de hipo şi hiperpigmentare. Alte modificări cutanate includ calcificări subcutanate şi telangiectazii la nivelul degetelor, mâinii, feţei, buzelor şi antebraţelor.

Afectarea tractului gastrointestinal este a treia manifestare ca frecvenţă în SSc, după modificările tegumentare şi fenomenul Raynaud. Hipomotilitatea esofagiană a fost demonstrată la peste 90% dintre bolnavi care au SSc fie difuză, fie limitată. Prin pierderea funcţiei sfincterului esofagian inferior, apare refluarea conţinutului gastric cu producerea esofagitei peptice. Simptomul precoce frecvent este senzaţia de arsură dureroasă retrosternală sau "arsură cardiacă", în principal nocturnă. Disfagia, mai ales pentru alimente solide, cu "oprirea" lor în regiunea substernală este, de asemenea, frecventă, în special când s-au dezvoltat stricturi esofagiene. Hipomotilitatea, şi stricturile pot fi depistate prin tranzit baritat şi prin studii de motilitate esofagiană. Complicaţiile severe, cum ar fi stricturile şi ulceraţiile esofagiene pot fi prevenite prin tratament precoce.

TABELUL 83- 2 Comparaţia manifestărilor clinice şi de laborator între scleroza sistemică limitată şi difuză

	Limitată (% pacienţi)	Difuză (% pacienţi)
Demografic		
Vârstă (< 40 ani la debut)	50	42
Sex (feminin)	86	77
Durata simptomelor (ani)	12,1	3,4
Afectarea organelor şi sistemelor		
Telangiectazii	88	63
Calcinoză	49	15
Fenomen Raynaud	96	91
Artralgii sau artrită	26	69
Contractură articulară	51	91
Frecături la tendoane	5	62
Miopatie (scheletică)	5	11
Hipomotilitate esofagiană	73	67
Fibroză pulmonară	35	35
Hipertensiune pulmonară	11	< 1
Insuficienţă cardiacă congestivă	6	13
"Criza renală sclerodermică"	3	16
Date de laborator		
Anticorpi antinucleari pozitivi (1:16+)	90	95
Anticorpi anticentromer pozitivi (1:40+)	45	2
Anticorpi anti Scl 70 pozitivi (orice titru)	14	32
Supravieţuirea cumulativă după primul diagnostic		
5 ani	82	79
10 ani	69	56

Adaptat după Medsger TA: Systemic sclerosis (scleroderma) localized forms of scleroderma, and calcinosis. *In* Mc Carty DJ, Koopman WJ(ed): Arthritis & Allied Conditions, ed. a12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

Modificări similare (dar la numai 10-20% bolnavi) apar în intestinul subțire conducând la reducerea motilității şi pot fi cauza unei diarei intermitente, meteorismului şi crampelor, malabsorbției şi pierderii ponderale. Afectarea colonului este o cauză rară a simptomelor clinice, dar se poate manifesta prin constipație şi pseudo-obstrucție. Modificările radiologice patognomonice la examenele cu substanță de contrast baritată includ diverticuli cu bază largă de implantare la nivelul intestinului gros (datorită atrofiei muscularei); aceştia pot fi sediile hemoragiilor sau abceselor. Ciroza biliară primitivă este bine definită în contexstul SSc, în principal la bolnavii cu SSc limitată îndelungată.

În trecut, majoritatea deceselor în SS_c erau produse de "criza renală sclerodermică" manifestată ca debut brusc al hipertensiunii arteriale accelerate cu oligurie şi anemie hemolitică. În prezent totuşi, diagnosticul precoce şi tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) reduc frecvența insuficienței renale în SSc. Afectarea renală este, de obicei, observată la bolnavi cu SSc difuză, a căror boală este relativ recentă, în stadiul de afectare cutanată rapid progresivă.

Principala cauză de mortalitate în SSc este boala pulmonară. Manifestările pulmonare ale SSc sunt boala pulmonară interstițială cu fibroză, hipertensiunea pulmonară, pleurezia şi revărsatele pleurale. Pacienții cu SSc difuză au risc crescut de dezvoltare a fibrozei interstițiale pulmonare, în timp ce bolnavii cu SSc limitată au risc mai mare de apariție a hipertensiunii pulmonare. Manifestările obiective cuprind raluri crepitante inspiratorii fine şi o dedublare a zgomotului II în inspir profund. În stadiile precoce ale SS_c, radiografia pulmonară nu este un test screening sensibil pentru detectarea anomaliilor pulmonare. În stadiile avansate pot fi identificate mărirea interstițiului pulmonar, creşterea diametrului arterelor pulmonare şi revărsate pleurale. Cel mai sensibil test screening pentru depistarea bolii pulmonare sclerodermice este capacitatea de difuziune la o singură respirație. Probele funcționale pulmonare pot evidenția, de asemenea, reducerea capacității vitale, sau boală pulmonară restrictivă.

Afectarea cardiacă în SS_c se poate manifesta clinic sub formă de cardiomiopatie, pericardită, revărsat pericardic şi aritmii. Deşi peste 90% dintre pacienții cu SS_c difuză au un grad de afectare cardiacă, aceste aspecte sunt, adesea, nemanifeste clinic. Examenul fizic poate constata galop ventricular, tahicardie, semne de insuficiență cardiacă congestivă şi, ocazional, frecătura pericardică. Revărsatele pericardice pot predispune la insuficiența renală prin mecanism necunoscut. Ecocardiografia arată dovezi ale îngroşării sau revărsatului pericardic la 50% bolnavi, dar pericardita şi tamponada pericardică manifeste clinic sunt rare. Cardiomiopatia este consecința ischemiei şi necrozei miocardice intermitente cu producerea fibrozei. Fibroaza căilor de conducere a impulsului poate determina aritmii şi tulburări de conducere.

Manifestările musculoscheletice ale SS_c includ artralgii, artrită şi miopatie. Redoarea matinală şi artralgiile generalizate sunt frecvente. Sinovita semnificativă clinic este rară, deşi >10% dintre pacienții cu SS_c se prezintă cu o poliartrită simetrică identică artritei reumatoide. Miopatia indolentă este frecventă în SS_c. Slăbiciunea musculară (proximală sau distală) este, deseori, secundară atrofiei care împiedică funcția normală. Două alte forme de miopatie pot fi întâlnite în SS_c. Prima care poate apare este o miopatie blândă, neprogresivă, caracterizată prin slăbiciune proximală, creşterea uşoară a creatin-kinazei serice şi înlocuirea noninflamatorie a țesutului muscular, rezistentă la tratamentul cu glucocorticoizi. Mai rar, apare miozita inflamatorie care nu poate fi deosebită de polimiozită şi care răspunde, de regulă, la glucocorticoizi. Biopsia musculară este adesea necesară pentru a diferența aceste forme de miopatie. În plus, la bolnavii cu SS_c este frecventă hipotiroidia, astfel că orice pacient cu sclerodermie care acuză slăbiciune musculară trebuie investigat pentru hipotiroidie.

Anomalii clinice mai rare la bolnavii cu SS_c includ nevralgie trigeminală uni- sau bilaterală, impotență, keratoconjunctivită sicca şi xerostomie. Tiroidita Hashimoto şi înlocuirea fibroasă a țesutului tiroidian pot fi observate şi sunt des asociate cu semne clinice de hipotiroidism.

Anticorpii antinucleari sunt frecvenți în SS_c (vezi Tabel 83-2). Anticorpii anticentromer (ACA) sunt mai des întâlniți în SS_c limitată, în timp ce anticorpii împotriva topoizomerazei I (Scl-70) sunt destul de specifici pentru SS_c difuză. Totuşi, ACA şi anti-Scl-70 sunt depistați în serul a mai puțin de 50% dintre toți bolnavii cu SS_c. Semnificația clinică şi biologică a ACA şi anti-Scl-70 rămâne a fi elucidată; pot avea valoare prognostică la pacienții cu semne şi simptome precoce de SS_c.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Fenomenul Raynaud

Prevalența fenomenului Raynaud este estimată la 5-10% dintre nefumători şi până la 22% la femei în premenopauză.

Evaluarea inițială a unei persoane care prezintă fenomen Raynaud trebuie să includă o anamneză şi un examen fizic cuprinzătoare (Tabel 83-3). Este esențială o anamneză atentă țintită asupra istoricului profesional şi de expunere la medicamente. Testele utile care permit identificarea pacienților cu fenomen Raynaud care prezintă risc de dezvoltare a sclerodermiei, cuprind capilaroscopia pe câmp larg a patului unghial asociată cu testarea ANA. Pacienții cu fenomen Raynaud idiopatic trebuie monitorizați anual pentru a permite recunoaşterea precoce a bolilor potențial tratabile.

Modificări cutanate scleroderma-like

Există alte câteva boli în care apare piele groasă sau închistată (vezi Tabel 83-1). În aceste tulburări, fenomenul Raynaud este absent. *Fasciita eozinofilică* este un sindrom manifestat tipic prin inflamarea şi întinderea tegumentului de pe trunchi şi extremitățile proximale, urmată de indurarea progresivă a pielii şi țesutului subcutanat. Pielea este lucioasă, cu un aspect grosier de coajă de portocală. Este mai frecvent la adulții tineri, iar debutul urmează, deseori, perioadelor de efort fizic şi traume, în special la bărbați. Biopsia din dermul profund şi țesutul subcutanat confirmă modificările inflamatorii. Deşi este prezentă eozinofilie periferică, în leziunile tegumentare eozinofilele pot fi prezente sau absente. Majoritatea bolnavilor se ameliorează spontan sau după corticoterapie.

TABELUL 83- 3 Diagnosticul diferenţial al fenomenului Raynaud

Fenomen Raynaud idiopatic (boala Raynaud)
Alte boli ale ţesutului conjunctiv
Scleroză sistemică
Boală mixtă a ţesutului conjunctiv
Lupus eritematos sistemic
Polimiozită/dermatomiozită
Artrită reumatoidă
Vasculite
Trombangeită obliterantă şi arterită Takayasu
Ocupaţional
Traumă fizică şi vibratorie (ex: lucrător cu ciocan electric)
Leziune prin frig (degeratură)
Expunere la substanţe chimice
Clorură de vinil (industria maselor plastice)
Expunere în minerit (cărbune, silicaţi, aur, metale grele)
Asociat cu factori de mediu şi medicamente
Sindromul uleiului toxic
Arsenic
Bleomicină
Vinblastină
Cisplatină
Ergotamină
Beta-blocante (doze mari)
5- hidroxitriptofan şi L- triptofan
Cauze intravasculare
Coagulare intravasculară
Boală aglutininelor la rece %
Crioglobulinemie
Criofibrinogenemie
Paraproteinemie şi sindroame cu hipervâscozitate
Policitemie
Structural
Sindromul defileului toracic
Comprimare prin cârje
Ateroscleroză
Diverse
Distrofia reflexă simpatică

Fasciita cu eozinofile a fost asociată cu anemia aplastică şi sindroamele mieloproliferative.

Mai recent, a fost descris la persoanele care au consumat L-triptofan un sindrom denumit *sindromul mialgic eozinofilic* (SME). Cauza presupusă este un contaminant în prepararea produşilor conţinând L-triptofan. Faza precoce a SME este caracterizată de un debut acut cu mialgie intensă, rash cutanat, dispnee, febră şi pierdere ponderală. Manifestările clinice tardive includ indurarea pielii, miopatie şi o neuropatie periferică difuză. Cea mai caracteristică anomalie de laborator în SME este eozinofilia marcată. Deşi tratamentul cu corticosteroizi produce ameliorarea promptă a simptomelor, terapia optimă şi evoluţia naturală a SME nu sunt cunoscute.

Modificări cutanate scleroderma-like apar frecvent la pacienţii cu diabet zaharat (vezi Capitol 89 şi Tabel 83-1).

TRATAMENT

Nici un medicament sau asociaţie de medicamente nu au fost dovedite, în studiile clinice prospective controlate, a fi eficiente în oprirea progresiei manifestărilor cutanate sau viscerale. Pe baza studiilor retrospective care au arătat înmuirea discretă a pielii şi ameliorarea funcţiei pulmonare la unii pacienţi cu SS_c, a fost susţinută utilizarea D-penicilaminei, un agent care interferă legarea intermoleculară încrucişată a colagenului matur şi care acţionează, de asemenea, ca agent imunomodulator. Efecte adverse semnificative după D-penicilamină apar la 30-40% dintre bolnavi.

Un progres major în tratarea hipertensiunii arteriale şi prevenirea insuficienţei renale la numeroşi pacienţi a fost utilizarea inhibitorilor ECA. Dializa şi transplantul renal oferă o creştere a duratei de viaţă la bolnavii care dezvoltă insuficienţă renală. Glucocorticoizii sunt indicaţi pentru tratamentul miozitei inflamatorii şi a pericarditei. Refluxul gastroesofagian este tratat cu succes prin ridicarea capului patului şi prin utilizarea blocanţilor receptorilor histaminici H2 sau a inhibitorilor pompei de protoni. Pentru stricturile esofagiene poate fi necesară dilataţia. Creşterea bacteriană în zonele de stază intestinală răspunde deseori la antibiotice cu spectru larg, precum tetraciclina. Agenţii precum metoclopramid, eritromicină şi cisaprid pot fi eficienţi în tratarea hipomotilităţii intestinale. Glucocorticoizii şi ciclofosfamida pot fi utilizate la pacienţii cu alveolită detectată prin tomografie computerizată cu rezoluţie ridicată sau lavaj bronhoalveolar.

Unul dintre cele mai importante aspecte ale tratamentului este educarea pacienţilor în privinţa măsurilor de prevenire a exacerbării fenomenului Raynaud. Astfel de măsuri cuprind evitarea expunerii la frig şi purtarea de îmbrăcăminte protectoare, în special mănuşi. Agenţii farmacologici utilizaţi pentru tratarea fenomenului Raynaud includ blocanţi ai canalelor de calciu, ca de exemplu veropamil, diltiazem şi nifedipină, precum şi unguente cu nitroglicerină. Când apare gangrena digitală, autoamputaţia poate fi prevenită prin blocada ganglionului stelat, blocarea epidurală sau simpatectomia chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

Gay S, Trabandt A, Moreland LW, Gay RE: Growth factors, extracellular matrix, and oncogenes in scleroderma. Arthritis Rheum 1992; 35: 304-310.

Leroy EC: Systemic sclerosis (scleroderma). *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1483-1488.

Medsger TA Jr: Systemic sclerosis (scleroderma), localized forms of scleroderma, and calcinosis. In McCarty DJ, Koopman WJ (ed): Arthirits & Allied Conditions, ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1253-1292.

84

Boala mixtă a țesutului conjunctiv, sindromul overlap și sindromul anticorpilor antifosfolipidici

BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI SINDROMUL OVERLAP

În jur de 25% dintre toți pacienții cu manifestări sugestive pentru o boală a țesutului conjunctiv nu se încadrează în nici una din categoriile definite, precum lupus eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă (PR), sclerodermie sau polimiozită. Ca urmare, s-a creat confuzie în privința modului cel mai adecvat de clasificare a bolilor acestor pacienți. Pentru descrierea lor au fost utilizați trei termeni: boala precoce nediferențiată a țesutului conjunctiv (BPNTC), boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMTC) și sindrom overlap (de suprapunere).

Când un pacient are manifestări sugestive pentru o colagenoză, dar nu poate fi stabilit diagnosticul nici unei entități patologice definite este preferabil a cataloga bolnavul ca având BPNTC. Majoritatea pacienților cu BPNTC au fenomen Raynaud. Mulți dintre ei dezvoltă sclerodermie, puțini dezvoltă LES, iar unii ramân cu boală nediferențiată.

Termenii BMTC și sindrom overlap au fost deseori folosiți cu sens interschimbabil; totuși, pentru afirmarea diagnosticului de BMTC trebuie aplicate criterii serologice specifice. Desemnarea ca sindrom overlap este adecvată când pacientul prezintă manifestări ale uneia sau mai multor boli definite, cum ar fi PR sau LES. Un exemplu ar fi un bolnav cu factor reumatoid pozitiv, artrită erozivă nodulară care are PR și care dezvoltă ulterior titruri ridicate de anticorpi antinucleari, ulcere orale, eritem malar și anticorpi împotriva ADN-ului nativ. În acest caz poate fi pus un diagnostic suplimentar de LES și ar fi indicat a cataloga pacientul ca având sindrom overlap. Miozita este o componentă frecventă a LES, sclerodermiei și PR, precum și a polimiozitei/dermatomiozitei; în consecință identificarea unei miozite la pacienți cu sclerodermie, PR sau LES nu justifică diagnosticul de sindrom overlap.

Diagnosticul de BMTC este, de obicei, rezervat bolnavilor cu titruri foarte crescute ale anticorpilor anti-ribonucleoproteină (RNP) (Tabel 84-1). Manifestările de prezentare ale BMTC nu o diferențiază de alte boli difuze ale țesutului conjunctiv precum LES, sclerodermie sau polimiozită. Anticorpii împotriva RNP reprezintă singurul aspect constant prezent la bolnavii cu BMTC. Un element la fel de important la acești pacienți este absența anticorpilor împotriva ADN-ului dublu catenar, antigenului Sm și histonelor. Numeroși pacienți (35-40%) care îndeplinesc criteriile de diagnostic al LES (vezi Tabel 80-1) au, de asemenea, titruri reduse de anticorpi serici anti-RNP și majoritatea nu au miozită sau sclerodactilie. Bolnavii cu titru ridicat al anticorpilor anti-RNP au un prognostic relativ favorabil și afectare renală redusă.

Aspectul interesării organelor și sistemelor este un ghid util în tratamentul pacienților cu BMTC sau sindrom overlap. De exemplu, tratamentul artritei erozive trebuie să fie identic cu cel al PR. Pacienții cu manifestări de tip sclerodermie au șanse mai mari de a prezenta ameliorare. Deși prognosticul pacienților cu BMTC este favorabil, pot apare complicații severe, uneori fatale, cum ar fi hipertensiunea pulmonară.

SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI

Anticorpii antifosfolipidici, cei responsabili pentru testul in vitro al anticoagulantului lupic și cei îndreptați împotriva fosfolipidelor încărcate negativ (ex. cardiolipina) sunt asociați cu variate manifestări clinice (Tabel 84-2). Aproximativ o treime dintre bolnavii cu LES au anticorpi antifosfolipidici sau anticoagulant lupic.

Manifestarea serologică specifică a acestui sindrom este producerea de anticorpi care reacționează încrucișat cu cardiolipina și alte fosfolipide încărcate electric negativ. Cele mai utile teste pentru detectarea anticorpilor antifosfolipidici sunt testul anticoagulantului lupic și testul anticorpilor anticardiolipină. Numai o minoritate dintre pacienții cu anticorpi antifosfolipidici dezvoltă tromboze, pierderea fătului sau trombocitopenie. Aproximativ 30% dintre pacienții cu anticoagulant lupic dezvoltă tromboză. Tromboza și pierderea fătului apar mai frecvent la persoanele cu titru moderat sau crescut de anticorpi IgG anticardiolipină. Pentru a îndeplini criteriile minime de diagnostic al acestui sindrom, pacienții trebuie să aibă atât un test pozitiv pentru anticorpii

antifosfolipidici, cât şi o complicaţie clinică înrudită.

Testul anticoagulantului lupic se bazează pe capacitatea unor anticorpi antifosfolipidici de a inhiba, in vitro, formarea cheagului sanguin. Pacienţii cu sindrom antifosfolipidic sunt deseori indentificaţi iniţial prin prelungirea timpului de tromboplastină parţială sau a timpului de protrombină, necorectate prin adăugarea de plasmă normală.

Cel mai sensibil test pentru detectarea anticorpilor antifosfolipidici este testul anticorpului anticardiolipină. Paradoxal, anticorpii antifosfolipidici sunt mai degrabă asociaţi cu tromboza decât cu hemoragia.

TABELUL 84- 1 Criterii pentru diagnosticul BMTC

General
- Manifestări clinice ale unei tulburări difuze a ţesutului conjunctiv

Serologic
1. ANA pozitivi, cu aspect pătat, titru > 1:1000
2. Anticorpi împotriva RNP U1
3. Absenţa anticorpilor anti-ADN dc, histone, Sm, Scl-70 şi alţii care au specificitate de boală.
4. Frecvent: hipergamaglobulinemie şi factor reumatoid pozitiv

Clinic
1. Evoluţia secvenţială a unor manifestări de suprapunere în decurs de *câţiva ani*, inclusiv fenomen Raynaud, serozite, dismotilitate gastrointestinală, miozită, artrită, sclerodactilie, eriteme cutanate şi o capacitate de difuziune anormală a monoxidului de carbon (DLco) la testele funcţionale pulmonare
2. Absenţa sclerodermiei pe trunchi, a bolii renale severe şi a afectării severe a sistemului nervos central.
3. Un aspect al capilarelor patului unghial identic celui văzut în scleroza sistemică (vase dilatate şi lărgite).

ANA= anticorpi antinucleari; ADNdc= ADN dublu catenar; BMTC= boala mixtă a ţesutului conjunctiv; RNP= ribonucleoproteină
După Bennett RM: Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (ed): Textbook of Rheumatology. ed. a 3-a, Philadelphia, WB Saunders, 1989, p.1150.

TABELUL 84- 2 Manifestări clinice ale sindromului anticorpilor antifosfolipidici

Frecvente
- Tromboză venoasă
- Tromboză arterială
  - Accident vascular cerebral
  - Gangrena extremităţilor
  - Infarct visceral
- Pierdere repetată a fătului
- Trombocitopenie
- Livedo reticularis

Rare
- Hemoliză cu test Coombs pozitiv
- Valvulopatie cardiacă
- Coree
- Sindrom ischemic non-accident vascular cerebral
- Mielopatie transversă

Tratamentul sindromului anticorpilor antifosfolipidici nu a fost, încă, bine stabilit. Aspirina, corticosteroizii şi heparina au fost utilizate pentru prevenirea pierderii fetale; totuşi, eficacitatea lor rămâne să fie determinată. Pacienţii cu evenimente trombotice trebuie trataţi cu anticoagulante. Totuşi, deoarece trombozele apar numai la o minoritate dintre bolnavii cu anticorpi antifosfolipidici, tratamentul profilactic nu este justificat la pacienţii care au aceşti anticorpi, dar nu au antecedente de tromboze.

BIBLIOGRAFIE

Harris EN, Khamasha MA, Hughes GRV: in McCarty DJ, Koopman WJ (ed): Arthritis & Allied Conditions. Ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1201-1212.

Sharp GC, Singsen BH: Mixed connective tissue disease. *In* McCarty DJ. Koopman WJ (ed): Arthritis & Allied Conditions. Ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1213-1224.

85

Vasculite

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de sindroame. Sunt caracterizate de inflamația peretelui vaselor sanguine şi pot afecta vase de orice dimensiuni şi cu orice localizare. Sindromul poate fi exclusiv o arterită, excusiv o venulită, sau o combinație a acestora. Localizarea procesului inflama-tor, fie că este la artere, arteriole, venule postcapilare sau vene, determină simptome difuze care pot să apară în oricare dintre aceste sindroame. Unele vasculopatii implică numai tegumentul şi zonele de suprafață, în timp ce altele afectează țesuturile profunde, sunt sistemice şi pot fi rapid fatale.

CLASIFICARE

Istoric, vasculitele au fost clasificate de anatomopatologi în funcție de dimensiunea arterei afectate. Totuşi, pentru că apar suprapuneri extinse prin această metodă, recent, a câştigat popularitate printre clinicieni un sistem de clasificare bazat pe sindroame clinice. Tabelul 85-1 prezintă o clasificare utilă care combină câteva dintre descrierile histopatologice anterioare, precum şi înțelegerea mai modernă a situațiilor clinice în care apar aceste variate sindroame.

IMUNOPATOGENIE

Definirea precisă a procesului imunopatogenic din vasculite ramâne incompletă. În multe dintre aceste sindroame sunt identificate complexele antigen-anticorp şi complementul, ele fiind asociate stratului endotelial al peretelui vaselor sanguine. Aceste complexe pot fi ori depozitate din circulație, ori formate in situ.

Definirea spectrului larg de antigene posibile s-a dovedit, de asemenea, imprecisă, deşi au putut fi găsite în lupus-complexe de ADN şi anticorpul său specific, iar în vasculita reumatoidă-factorul reumatoid. Similar, în unele cazuri de poliarterită noduloasă pot fi observați virusul hepatitic B împreună cu anticorpii specifici şi complementul. Totuşi, este de asemenea clar că nu întreg sindromul este datorat complexelor antigen-anticorp. De exemplu, în granulomatoza Wegener, granuloamele sunt alcătuite din limfocite T şi macrofage; probabil că ele formează cel puțin o parte a procesului patogenic, mai presus şi dincolo de ceea ce este observat obişnuit în vasculitele tipice mediate prin complexe imune.

ANGEITE DE HIPERSENSIBILIZARE

Angeitele prin hipersensibilizare sunt cele mai fecvente forme de vasculite şi sunt, de obicei, localizate pe vasele mici ale pielii. Tabloul histopatologic caracteristic este o venulită leucocitoclastică. Leucocitoclazia se referă la resturile nucleare derivate din neutrofilele infiltrate. Sunt, de asemenea, întâlnite extravazarea eritrocitelor, tromboze ale lumenului vascular şi necroză fibrinoidă. Variate leziuni cutanate sunt asociate cu această formă de vasculită, dar ele apar inițial, de regulă la nivelul extremităților inferioare ca macule eritematoase care evoluează într-un semn relativ specific: purpura palpabilă.

Diagnosticul vasculitei cutanate este realizat, de obicei, prin biopsie. Modificările de laborator sunt variabile: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) accelerată, complement normal sau scăzut; complexele imune pot fi detectate, de obicei în concentrații reduse.

Anumite vasculite de hipersensibilizare prezintă sindroame clinice discrete. Purpura Henoch-Schönlein este caracterizată prin febră, durere abdominală, purpură non-trombocitopenică, artralgie şi boală renală. Triada clasică purpură, artrită, durere abdominală apare la 80% din pacienți. Sunt mai frecvent afectați copiii şi adulții tineri, dar boala poate surveni la persoane de orice vârstă. Deşi boala are durată limitată (de obicei 6-16 săptămâni), 5-10% dintre pacienți pot dezvolta o boală renală recurentă caracterizată prin glomerulonefrită. Afectarea peretelui tractului gastrointestinal poate produce durere abdominală colicativă, sângerare intestinală, obstrucție, infarct, invaginație sau perforație. În vasele de sânge afectate este demonstrată prezența imunoglobulinelor şi complementului. În purpura Henoch-Schönlein poate fi crescut nivelul IgA serice; nivelul complementului seric este, de obicei, normal, dar în peretele vaselor pot fi demonstrate depozite de IgA.

Alt sindrom al vasculitelor de hipersensibilizare este crioglobulinemia mixtă esențială, caracterizată prin artralgie, purpură, slăbiciune şi crioglobulinemie. Există atacuri recurente de purpură palpabilă a extremităților inferioare, hepatosplenomegalie, adenopatie şi poliartralgii. Poate apare insuficiență renală printr-o glomerulonefrită proliferativă difuză. Pot fi detectate crioglobuline conținând IgG şi IgM, uneori cu activitate de factor reumatoid. Acest sindrom poate coexista cu alte boli autoimune. Infecțiile bacteriene (ex: streptococice), boala serului, hepatita cronică activă,

TABELUL 85- 1 Spectrul clinic al vasculitelor

Grupul poliarteritei nodoase
Poliarterita nodoasă clasică
Angeita alergică şi granulomatoasă (boala Churg-Strauss)
Sindrom overlap
Vasculite prin hipersensibilizare
Purpura Henoch-Schönlein
Boala serului şi reacţii tip boala serului
Vasculită asociată cu boli infecţioase
Vasculită asociată cu neoplazii
Vasculită asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv
Vasculită asociată cu alte boli subiacente
Deficite congenitale ale sistemului complement
Vasculite granulomatoase
Granulomatoza Wegener
Leziuni proliferative angiocentrice (granulomatoza limfomatoidaă
Arterite cu celule gigante
Arterita temporală sau craniană
Arterita Takayasu
Alte sindroame vasculitice
Sindrom adenopatic cutaneo-mucos (boala Kawasaki)
Boala Behçet
Vasculită izolată a sistemului nervos central
Tromboangeită obliterantă (boala Buerger)
Eritem nodos
Eritem multiform
Eritem diutinum elevatum
Vasculite diverse

După Rossenwasser LJ: The vasculitic syndromes. In Bennett JC, Plum F(ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1491.

ulcerohemoragică, sindromul Sjögren, fibroza retroperitoneală şi sindromul Goodpasture au fost observate în asociere cu tabloul histopatologic al vasculitei prin hipersensibilizare.

Tratamentul angeitei de hipersensibilizare include îngrijirea bolilor asociate (de exemplu: reacţii medicamentoase, infecţii bacteriene). Din fericire, această formă de vasculită este, de regulă, autolimitată, dar ocazional, bolnavii necesită tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi, sau agenţi imunosupresori.

POLIARTERITA NODOASĂ

Poliarterita nodoasă afectează, în principal, arterele musculare medii şi mici. Poate apare la orice grup de vârstă, dar are incidenţa maximă în decada a V-a şi a VI-a de viaţă. Raportul de incidenţă între sexe M/F este aproximativ 2,5:1,0. Semnele şi simptomele precoce sunt febra, pierderea ponderală, durerea abdominală şi durere musculo-scheletică (Tabel 85-2).

Renal

Rinichiul este organul cel mai frecvent afectat. Inflamaţia arterelor arcuate şi a altor vase de dimensiune medie poate produce dilataţii anevrismale segmentale. O glomerulonefrită necrotizantă, rapid progresivă, poate conduce la un debut brusc cu hipertensiune arterială severă, sindrom nefrotic şi insuficienţă renală. Ruptura spontană a anevrismelor poate determina hemoragie retroperitoneală sau hematom perinefretic.

Cardiovascular

Arterita coronară poate produce angină pectorală sau infarct miocardic. Pericardita este frecventă, însă deseori este diagnosticată numai postmortem. Aproximativ 70% dintre bolnavi pot avea afectare cardiacă.

Gastrointestinal

Poliarterita nodoasă afectează, de asemenea, tractul gastrointestinal, producând durere abdominală, sângerare intestinală, obstrucţie sau perforaţie. Ruptura unui anevrism mezenteric poate conduce la hemoragie intraperitoneală, şoc hipovolemic şi moarte.

Neurologic

Tulburările sistemului nervos periferic pot fi atribuite arteritei de la nivelul vasa nervorum. Neuropatiile periferice includ mononevrita multiplex, care este caracterizată prin parestezii, durere, slăbiciune şi pierderea sensibilităţii. Afectând câţiva sau mai mulţi nervi individuali în acelaşi timp, neuropatia este asimetrică şi are atât distribuţie senzitivă, cât şi motorie.

Vasculita sistemului nervos central (SNC) în cadrul poliarteritei nodoase este estimată la 20-40% dintre cazuri. Encefalopatia secundară hipertensiunii arteriale severe şi/sau disfuncţiei neuronale primitive produce o tulburare cognitivă globală. Vasculita, afectând diferite structuri anatomice ale SNC, poate conduce la convulsii şi evenimente hemoragice sau ischemice.

TABELUL 85- 2 Acuzele la debut ale bolnavilor cu poliarterită nodoasă clasică

Acuza la debut	Pacienţi (%)
Stare de rău/slăbiciune	13
Durere abdominală	12
Durere în membrul inferior	12
Semne/simptome neurologice	10
Febră	8
Tuse	8
Mialgii	5
Neuropatie periferică	5
Cefalee	5
Artrită/artralgie	4
Afectare cutanată	4
Braţe dureroase	4
Picioare dureroase	4

După Cupps T, Fauci A: The Vasculitides. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 30.

Cutanat

Poliarterita nodoasă afectează, sub o formă oarecare, tegumentele la 25% dintre pacienţi. Un semn rar, dar caracteristic, sunt nodulii cutanaţi sau subcutanaţi. Aceşti noduli, cu diametru între 0,5-1 cm, sunt de obicei mobili şi, deseori, tranzitori. Apar, de asemenea, livedo reticularis,

gangrena periferică şi leziuni polimorfe cu purpură şi urticarie.

Diagnostic

Datele de laborator în poliarterita nodoasă reflectă adesea prezența inflamației sistemice severe. Sunt frecvent crescute VSH, proteina C-reactivă, nivelul imunoglobulinelor serice, numărul leucocitelor şi trombocitelor. Anemia este frecvent observată şi poate fi datorată pierderii de sânge sau insuficienței renale. Hematuria microscopică, cilindruria şi proteinuria apar ca rezultat al glomerulonefritei. Hipocomplementemia poate fi prezentă, dar anticorpii antinucleari şi factorul reumatoid lipsesc. Până la 30% dintre bolnavi prezintă antigenul de suprafață al hepatitei B în sânge. Lichidul cefalorahidian este normal, dacă nu s-a produs o hemoragie subarahnoidiană.

Biopsia furnizează diagnosticul cert. Orice organ afectat, ca de exemplu piele, mușchi, testicul, nerv crural, ficat sau rinichi, reprezintă sediu adecvat pentru biopsie. Arteriografia arterelor renale, hepatice şi mezenterice este efectuată des pentru a căuta dovezi ale formării anevrismelor sau ale altor semne de vasculită. Când este suspectată vasculita SNC, este necesară angiografia cerebrală pentru că nici rezonanță magnetică nucleară şi nici tomografia cerebrală nu oferă suficiente dovezi pentru confirmarea diagnosticului.

Tratament

Tratamentul eficient necesită asocierea corticosteroizilor cu agenți imunosupresori. Terapia inițială recomandată în prezent constă din prednison 1-2mg/kg/zi şi ciclofosfamidă 2mg/kg/zi. Aceste medicamente sunt apoi reduse treptat, după cum permite răspunsul clinic. Pot fi însă necesare doze de întreținere pentru a menține remisiunea.

VASCULITA ALERGICĂ CHURG-STRAUSS

Sindromul Churg-Strauss aparține grupului poliarteritei nodoase şi este caracterizat prin hipereozinofilie, rinită alergică şi/sau astm şi dovezi ale unei vasculite sistemice.

Acest sindrom tinde să evolueze pe parcursul mai multor ani, timp în care modificările clinice predominante par a avea o bază alergică. Rinita precede, de obicei, debutul astmului bronşic extrinsec. Apar hipereozinofilie şi infiltrație tisulară eozinofilică, iar în timp se dezvoltă o vasculită sistemică necrotizantă. Hipereozinofilia şi astmul bronşic sunt criterii esențiale de diagnostic al sindromului Churg-Strauss.

Vasculita din sindromul Churg-Strauss este similară poliarteritei nodoase şi granulomatozei Wegener, în sensul că afectează vasele de sânge de calibru mediu şi mic. Totuşi, histologia sa unică o diferențiază de granulomatoza Wegener, iar predominanța simptomelor de tip alergic ale tractului respirator şi hipereozinofilia o diferențiază de poliarterita nodoasă obişnuită.

Tratamentul sindromului Churg-Strauss este similar celui din alte vasculite necrotizante. În general, răspunde rapid la doze mari de corticosteroizi (prednison 60mg/zi), dar poate fi necesară asocierea ciclofosfamidei.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener este o vasculită necrotizantă sistemică definită prin (1) vasculită granulomatoasă necrotizantă a tractului respirator superior şi inferior şi (2) glomerulonefrită necrotizantă focală şi vasculită a altor organe. Boala are un raport de incidență între sexe, M/F de 3:2. Deşi incidența maximă este situată în decada a IV-a şi a V-a de viață, cu o vârstă medie de 40 ani boala poate apare între 15-75 ani.

Majoritatea persoanelor la care diagnosticul de granulomatoză Wegener este stabilit în cele din urmă, prezintă simptome de boală a tractului respirator superior (Tabel 85-3), inclusiv ulcere nazale, rinoree şi dureri sinusale.

Inflamația oculară se dezvoltă, de asemenea, la jumătate dintre toți pacienții şi include conjunctivită, episclerită, scleromalacie, ulcere corneene şi tromboză a arterei retiniene.

TABELUL 85- 3 Semne şi simptome de debut în granulomatoza Wegener

Semn sau simptom	Apariție (%)
Infiltrate pulmonare	71
Sinuzită	67
Articular (artralgie sau artrită)	44
Febră	34
Otită	25
Tuse	34
Rinită sau simptome nazále	22
Hemoptizie	18
Inflamație oculară (conjunctivită, uveită, episclerită şi sclerită)	16
Pierdere ponderală	16
Rash cutanat	13
Epistaxis	11
Insuficiență renală	11
Disconfort toracic	8
Anorexie sau stare de rău	8
Proptosis	7
Dispnee sau scurtarea respirației	7
Ulcere orale	6
Pierderea auzului	6
Pleurită sau revărsat pleural	6
Cefalee	6

Reprodus cu permisiune după Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983; 98: 76-85

TABELUL 85- 4 Tratamentul granulomatozei Wegener

Medicament	Indicații	Doza inițială	Monitorizare	Durată
Ciclofosfamidă	Moderată sau severă Fulminantă	1-2mg/kg/zi (po) 3-4mg/kg/zi iv-2-3 zile, apoi 2mg/kg/zi po sau iv	HLG săptămânal; să mențină NL>3000, PMN>1000 și monitorizarea testelor hepatice. Citologie urinară și/sau cistoscopie în terapia prelungită	Aproximativ 1 an după remisiunea clinică.
Corticosteroizi	Moderată sau severă	1mg/kg/zi echivalent prednison (inițial iv sau po)	Glucoză, lipide, densitate osoasă	Se reduce treptat la doze mici (5-10mg/kg/zi) sau terapie alternantă, în timp de 2 luni.
Metotrexat	Ușoară sau moderată; afectarea tractului respirator superior sau boală difuză fără afectare renală semnificativă	Până la 15-25 mg o dată pe săptămâna	Monitorizarea HLG și testelor hepatice la 4-8 săptămâni interval	Se reduce treptat la doza minimă eficace; Studiu deschis pe 1 an după remisiunea clinică; încheierea urmăririi
Antibiotice	Adjuvant (nu primar) pentru tratarea infecțiilor bacteriene; trebuie considerată supresia cronică în boala cronică a căilor aeriene superioare (sulfa pot fi contraindicate cu metotrexatul)			Intermitent, sau doze mici "profilactice" în administrare cronică.
Ciclosporină	Boală refractară; pacient dependent de dializă; în așteptarea transplantului renal.	3-5mg/kg/zi	P.A., biochimie (Cr, Mg)	1 an după remisiunea clinică, sau până la transplant.

PA= presiunea arterială; HLG= hemograma completă; NL= numărul leucocitelor; PMN= leucocite neutrofile polimorfonucleare; po= per os; iv= intravenos. După Allen NB: Wegener's granulomatosis. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine. ed a 20-a, Philadelphia, Saunders, 1996, p. 1497.

Plămânii sunt afectați la majoritatea bolnavilor. Deși variabile, pot fi întâlnite manifestări radiografice de infiltrate solitare sau multiple, noduli și cavitați multiloculate, neregulate. Biopsia pulmonară furnizează, de obicei, dovezi ale unui proces granulomatos necrotizant.

Leziunile patologice renale sunt o glomerulonefrită proliferativă difuză sau focală și o nefrită interstițială. Glomerulonefrita determină modificări ale examenului de urină cu proteinurie, hematurie și cilindrurie. Pot fi observate leziuni cutanate nodulare și papile purpurice. Sinovita activă este rară, dar circa jumătate dintre pacienți acuză dureri articulare.

Diagnostic

Examenele de laborator arată, de obicei, accelerarea VSH, anemie normocromă, normocitară și hipergamaglobulinemie policlonală. Mai mult, serul multor bolnavi cu granulomatoză Wegener conține anticorpi împotriva unui antigen citoplasmatic din leucocitele polimorfonucleare (c-ANCA). Întrucât sensibilitatea acestui test variază între 30-90%, nu poate fi folosit ca unic criteriu de diagnostic. Totuși, detectarea anticorpilor împotriva unui antigen mai specific, proteinaza 3 (PR-3), se poate dovedi mai utilă. Diagnosticul cert este stabilit pe baza biopsiei. Ocazional poate fi necesară diferențierea granulomatozei Wegener de granulomul liniei mediane. Acesta din urmă este un granulom distructiv care afectează nasul, sinusurile paranazale și palatul, dar vasculita nu este o manifestare proeminentă a sa și nu pare a fi parte dintr-un proces subiacent.

Tratament

Terapia actuală a granulomatozei Wegener utilizează corticosteroizi și agenți citotoxici. Pacienții în stare critică trebuie tratați cu ciclofosfamidă intravenos până la stabilizarea evoluției bolii, apoi putând fi trecuți pe tratament oral. Tratamentul izolat cu corticosteroizi nu este suficient pentru controlul activității bolii și pentru inducerea remisiunii (Tabel 85-4).

POLIMIALGIA REUMATICĂ ȘI ARTERITA CU CELULE GIGANT

Polimialgia reumatică (PMR) și arterita cu celule gigante sunt entități strâns înrudite și mulți consideră că reprezintă spectrul unei singure boli. PMR este caracterizată prin dureri

TABELUL 85- 5 Criterii de diagnostic în polimialgia reumatică

Vârsta peste 50 ani
Dureri şi redoare matinală în cel puțin două dintre următoarele zone:
- Gât
- Centură scapulară
- Centură pelviană

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)>40mm,/oră
Durata simptomelor peste 1 lună
Nici o altă boală prezentă

După Hunder G: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1498.

nevralgice şi mialgii la nivelul musculaturii centurilor umărului şi pelviană, a gâtului şi extremităților proximale. Debutul se situează în decada a VI-a de viață sau mai târziu şi boala este de circa 2 ori mai frecventă la femei față de bărbați. Incidența anuală este de aproximativ 54/100000 locuitori.

Simptomele de durere nevralgică, redoare după repaus şi mialgie încep deseori brusc, deşi boala poate progresa relativ lent în timp. Pot fi prezente poliartralgii sau chiar sinovită. Alte manifestări generale frecvent semnalate cuprind febră, pierdere ponderală, stare de rău şi anorexie.

Examenul fizic evidențiază sensibilitate musculară, dar fără slăbiciune sau atrofie. Apare sinovita genunchilor cu sau fără mici revărsate articulare, dar sinovita articulațiilor mici ale mâinilor şi picioarelor este rară (tabel 85-5).

Nu există teste de laborator specifice pentru a identifica PMR, dar aproape toți bolnavii cu PMR au viteză de sedimentare a hematiilor (Westergren) accelerată. Absența factorului reumatoid diferențiază PMR de artrită reumatoidă.

TABELUL 85- 7 Arterita cu celule gigante: Manifestări clinice la 94 pacienți

Manifestare clinică	Frecvența (%)
Cefalee	77
Artera temporală anormală	53
Claudicație maxilară	51
Sensibilitate a scalpului	47
Manifestări generale	48
Polimialgie reumatică	34
Febră	27
Simptome respiratorii	23
Durere facială	14
Diplopie/vedere încețoşată	12
Pierdere tranzitorie a vederii	5
Orbire (parțială sau completă)	13
Hemoglobina < 11,0 g/dl	24
Viteza de sedimentare a hematiilor > 40mm/oră	97

După Machado EBV, Michet CJ, Ballard DJ et al: Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted Country, Minnesota, 1950-1985. Arthritis Rheum 1988; 31: 745-749. Reprodus după Arthritis and Rheum 1988; Copyright 1988. Utilizat cu permisiunea American College of Rheumatology.

Diagnosticul diferențial include infecții, neoplazii (inclusiv discrazia plasmocitelor), fibromialgia şi miopatiile dureroase. Arterita cu celule gigante se poate prezenta sau poate fi asociată cu PMR la 20-40% dintre pacienți (Tabel 85-6).

Arterita cu celule gigante (arterita temporală) afectează, de regulă, persoane în vârsta de peste 50 ani, cu o incidență anuală aproximativă de 12/100000 locuitori. Debutul arteritei cu celule gigante poate fi brusc sau insidios. Când boala coexistă cu PMR, simptomele de prezentare obişnuite sunt dureri în extremitățile proximale, redoare, fatigabilitate şi cefalee.

TABELUL 85- 6 Manifestări diferențiale între polimialgia reumatică şi tulburări similare

	Polimialgia reumatică	Arterita cu celule gigante	Artrita reumatoidă	Dermatomio-zita	Fibromialgia
Redoare matinală >30 min.	+	±	+*	±	Variabilă
Cefalee şi/sau sensibilitate a scalpului	0	+	0	0	Variabilă
Durere la mişcarea articulară activă	+	0	+*	0	Inconstantă
Sensibilitate articulară	±	0	+*	0	Puncte dureroase
Tumefiere articulară	±	±	+	0	0
Slăbiciune musculară	±**	0	+*	+	0
Anemie normocromă	+	+	+	0	0
Accelerarea VSH	+	+	+	±	0
Creşterea creatinkinazei serice	0	0	0	+	0
Factor reumatoid seric	0	0	70%	0	0
Anomalii electromiografice specifice	0	0	0	+	0
Răspuns la antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)	±	0	+	0	0

O= absent; += prezent; ±= prezent într-o minoritate de cazuri; VSH= viteza de sedimentare a hematiilor. *= asociat articulațiilor afectate +durerea inhibă mişcarea. Poate apare atrofie prin nefuncționare. După Hunder G: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1499.

Alte simptome generale includ febra recurentă sau inexplicabilă, anorexie, pierdere ponderală şi stare de rău (Tabel 85-7). În plus pot apare confuzie, reacţii depresive, psihoză şi, rareori, demenţă. Simptomele de tipul cefalee, modificări vizuale şi sensibilitate a scalpului sunt rezultatul arteritei. Claudicaţia maxilară, simptom întâlnit la o treime până la jumătate dintre bolnavii cu arterită cu celule gigante este consecinţa alterării fluxului sanguin în arterele temporală şi maxilară.

Tulburările de vedere din arterită cu celule gigante cuprind: încetoşare tranzitorie, ptoză, diplopie şi orbire tranzitorie sau permanentă, parţială sau totală. Aceste simptome sunt rezultatul arteritei care afectează vasele oftalmice sau ciliare posterioare şi, mai rar, artera centrală a retinei. Deşi orbirea este, de regulă, precedată cu săptămâni sau luni de alte modificări vizuale, ea se poate instala brusc, fără nici un avertisment.

Cefaleea şi sensibilitatea scalpului, simptome precoce foarte frecvente, sunt datorate arteritei arterelor temporale sau occipitale. Debutul recent al unei cefalee patologice de severitate variabilă la o persoană vârstnică trebuie să ridice suspiciunea de arterită cu celule gigante.

DIAGNOSTIC

Nu există anomalii de laborator specifice în arterita cu celule gigante, dar pot fi observate semne de inflamaţie. Sunt frecvent întâlnite leucocitoza < 20000/mm^3, trombocitoza < 1000000/mm^3, creşterea fibrinogenului, α_2-globulinelor, IgG şi a complementului hemolitic total.

Accelerarea VSH rămâne o condiţie obligatorie pentru diagnosticul arteritei cu celule gigante, ca şi pentru al PMR.

Când există suspiciune diagnostică, trebuie practicată biopsia unei porţiuni simptomatice sau afectate clinic a arterei temporale. Dacă artera temporală pare indemnă clinic, trebuie obţinut un fragment bioptic de câţiva centimetri lungime pentru a avea suficient ţesut în vederea identificării leziunilor obişnuit parcelare ale arterei temporale (sunt leziuni segmentare cu zone de ţesut sănătos între ele). Istoricul de claudicaţie a unei extremităţi şi prezenţa unui suflu la examenul fizic sugerează arterita unui vas mare şi impune angiografie pentru confirmare.

TRATAMENT

Tratamentul de elecţie se face cu corticoseroizi. Doza uzuală iniţială reprezintă echivalentul a 60 mg de prednison. Dacă există o probabilitate moderată sau ridicată de arterită cu celule gigante, corticoterapia trebuie începută de urgenţă, înaintea biopsiei, pentru a preveni riscul de temut al cecităţii. Modificările histologice caracteristice sunt prezente dacă biopsia se practică în prima săptămâna după introducerea corticoterapiei. Răspunsul la terapie este monitorizat clinic prin remisia simptomelor, precum şi prin scăderea VSH.

După instalarea remisiunii şi normalizarea VSH, doza de corticosteroizi poate fi treptat redusă, sub controlul periodic al VSH.

BIBLIOGRAFIE

Allen NB: Wegener's granulomatosis. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Haynes BF, Allen NB, Fauci AS: Diagnostic and therapeutic approach to the patients with vasculitis, Med. Clin. North Am 1986; 70:355.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS.

Hunder G: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis.

Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992; 116:488.

Hunter G: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis.

In Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders. 1996.

Rosenwasser LJ: Polyarteritis nodosa group. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders. 1996.

Rosenwasser LJ: The vasculitic syndromes. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, WB Saunders. 1996.

86 Spondilartropatiile

Spondilartropatiile sunt un grup de maladii înrudite care au în comun anumite manifestări epidemiologice, patogenice, clinice şi anatomopatologice. Afectează caracteristic articulaţiile sacroiliace, precum şi pe cele periferice (artrită inflamatorie) şi sunt, prin definiţie, seronegative pentru factorul reumatoid. Au tendinţa la agregare familială şi prezintă inflamaţia inserţiilor ligamentare pe os (entesită). Există suprapuneri extinse între diferitele boli care alcătuiesc grupul (Tabel 86-1).

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă (SA) este prototipul spondilartropatiilor. Este caracterizată prin entesopatie, sacroileită şi spondită, boli oculare inflamatorii, oligoartrită asimetrică predominant la nivelul articulaţiilor mari ale membrelor inferioare şi asocierea cu antigenul leucocitar uman (HLA)-B 27. Grupul European de Studiu al Spondilartro-patiilor (ESSG) a definit recent criteriile pentru diagnosticul tuturor spondilartropatiilor (Fig. 86-1).

Prevalenţa

Prevalenţa SA este de circa 0,2% în populaţia generală.

Manifestări clinice

Spondilita anchilozantă debutează, de obicei, la adulţii tineri cu simptome vagi de tipul durerii şi redorii în porţiunea medie şi joasă a spatelui. Acuzele dureroase prezintă iradiere la nivelul feselor, iar redoarea de spate este mai importantă după repaus. Apar, de asemenea, dureri la nivelul cutiei toracice, uneori de tip pleural. Ca rezultat al inflamaţiei enteselor apar dactilită, tendinită achiliană, fasciită plantară şi sensibilitate la nivelul crestei iliace. Articulaţiile sinoviale proximale, inclusiv umeri, şolduri şi genunchi sunt mai des afectate decât articulaţiile mici distale. Uveita anterioară acută apare la un sfert dintre pacienţii cu SA şi se manifestă prin durere, roşeaţă şi fotofobie care sunt obişnuit episodice, putând fi uni - sau bilaterală. Examinarea bolnavului cu SA precoce poate demonstra reducerea mobilităţii coloanei vertebrale, pierderea parţială sau completă a lordozei fiziologice lombare şi creşterea cifozei dorsale. Manifestările tardive includ diminuarea expansiunii toracice în inspir profund (< 2,5 cm), dezvoltarea treptată a unei posturi încovoiate, fixitatea coloanei vertebrale şi mers dificil cu târârea picioarelor.

Manifestări radiologice

Modificările anatomo-patologice prelungite produc aspectele radiografice caracteristice ale SA. Inflamaţia articulaţiilor sacroiliace determină distrugerea progresivă a cartilajului şi eroziuni subcondrale, dând aspectul radiologic de "pseudo-lărgire". Răspunsul osteoblastic al osului lezat produce ulterior scleroza marginilor articulare. Fuziunea consecutivă a articulaţiei apare din creşterea ţesutului osteoid, calcificare şi punţi osoase între marginile articulare.

Osteita osului subcondral vertebral determină aspectul radiografic pătrat al corpilor vertebrali, care poate fi cel mai precoce semn radiologic de SA. Vindecarea inflamaţiei cartilajului şi osului este asociată cu fibroză, calcificare, formare de os nou cu înlocuirea inelului fibros şi dezvoltarea de sindesmofite care unesc marginile corpilor vertebrali adiacenţi. Osificarea treptată a inelului fibros, formarea de sindesmofite şi osificarea ligamentelor perispinale dau aspectul radiologic al coloanei de "bambus". Afectările extraarticulare în SA şi alte spondilartropatii sunt comparate în Tabelul 86-1.

Tratament

Terapia SA este bazată pe abordarea viguroasă a terapiei fizice şi pe utilizarea judicioasă a anumitor medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Deşi AINS nu influenţează evoluţia SA, ele pot facilita funcţia articulară prin asigurarea analgeziei. Obiectivul pe termen lung al regimului de exerciţii fizice este stoparea dezvoltării insidioase a imobilizării axiale invalidante şi menţinerea maximală a mobilităţii şi funcţiei articulare.

TABELUL 86- 1 **Date comparative între diverse spondilartropatii**

	Spondilită anchilozantă	Artrită reactivă posturetrală	Artrită reactivă postdizenterică	Artrită enteropatică	Artrită psoriazică
Sacroileită	+ + + + +	+ + +	+ +	+	++
Spondilită	+ + + +	+ + +	+ +	+ +	+ +
Artrită periferică	+	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + + +
Evoluție articulară	Cronică	Acută sau cronică	Acută>cronică	Acută sau cronică	Cronică
HLA-B27	95%	60%	30%	20%	20%
Entesopatie	+ +	+ + + +	+ + +	+ +	+ +
Manifestări extraarticulare frecvente	Ochi Cord	Ochi GU Orale/GI Cord	GU Ochi	GI Ochi	Piele Ochi
Alte denumiri	Bekhterev's Marie-Strumpell	Sindrom Reiter, SARA, NGU Artrită chlamydială	Sindrom Reiter	Boala Crohn Colita ulceroasă	

GI= gastrointestinal GU= genitourinar; HLA= antigen leucocitar uman; NGU= uretrită nongonococică; SARA= artrită reactivă dobândită pe cale sexuală.
După Cush JJ, Lipsky PE: The spondylarthropathies. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine ed. a 20-a Philadelphia, WB Saunders, 1996.

SINDROM REITER

Sindromul Reiter este caracterizat prin artrită, uretrită, conjunctivită şi leziuni cutaneomucoase. Boala afectează mai frecvent bărbaţii tineri (raportul bărbaţi/femei este de aproximativ 10-15/1), în timpul decadei a treia şi a patra de viaţă.

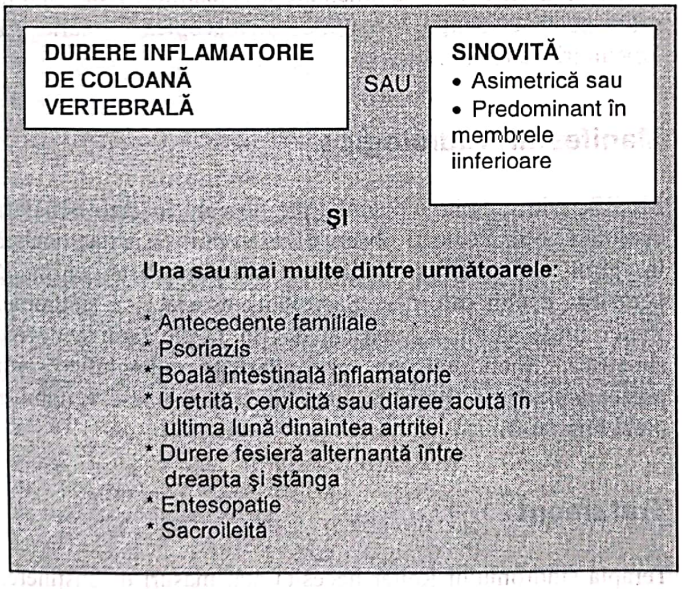


Figura 86-1

Grupul European de Studiu al Spondilartropatiilor (ESSG) - criterii pentru clasificarea spondilartropatiilor (modificat după Dougados M. et al: The European Spondyloarthropathy Study Group: Preliminary criteria for classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum. 1991; 34:1218. Reprodus cu permisiunea American College of Rheumatology).

Epidemiologie şi imunogenetică

Debutul sindromului Reiter succede deseori infecţii venerice sau dizenterie. Relaţia venerică este mai frecventă în SUA. Chlamydia poate fi cultivată din uretra pacienţilor netrataţi în 33-47% dintre cazuri. Mai mult, anticorpii antichlamydia pot fi detectaţi la circa jumătate dintre pacienţi, iar antigenele chlamydiene au fost găsite în ţesutul sinovial inflamat. Forma postdizenterică a sindromului Reiter, care este mai des întâlnită în Africa, Europa, Orientul Mijlociu şi Îndepărtat, este produsă, de regulă, de o infecţie gastrointestinală cu *Shigella flexneri*, dar poate succede şi unor infecţii enterale cu *Salmonella spp*, *Yersinia enterocolitica* sau *Campylobacter jejuni*. Lichidele articulare ale bolnavilor cu sindrom Reiter nu prezintă creştere bacteriană, astfel încât sindromul este privit ca o artrită reactivă. De fapt, mulţi pacienţi au numai artrită fără tabloul complet al sindromului Reiter (vezi Tabelul 86-1) şi sunt claisficaţi ca având artrită reactivă. Totuşi, mecanismele patogenice sunt similare.

Antigenul leucocitar uman-B27 este gasit prin serotipare la 80% dintre bolnavii de rasă albă şi 35% dintre bolnavii de rasă neagră. Deşi semnificaţia precisă a allotipului B27 rămâne incertă, acest antigen celular de suprafaţă ar putea predispune individul cu anumite infecţii bacteriene (ex. *Shigella Spp.*, *Salmonella, Y. enterocolitica*) la dezvoltarea eventuală a unei artrite reactive, inclusiv sindrom Reiter.

Manifestări clinice

Caracteristic, sindromul Reiter se dezvoltă la 1-4 săptămâni după o expunere venerică sau diaree. Uretrita, manifestată prin arsuri şi frecvenţă crescută a micţiunilor, este deseori simptomul cel mai precoce. În asociere cu uretrita poate fi găsită o eroziune a glandului în jurul meatului uretral - balanita circinată. Debutul uretritei în sindromul Reiter poate fi precedat de o diaree apoasă profuză. Ca urmare a unei

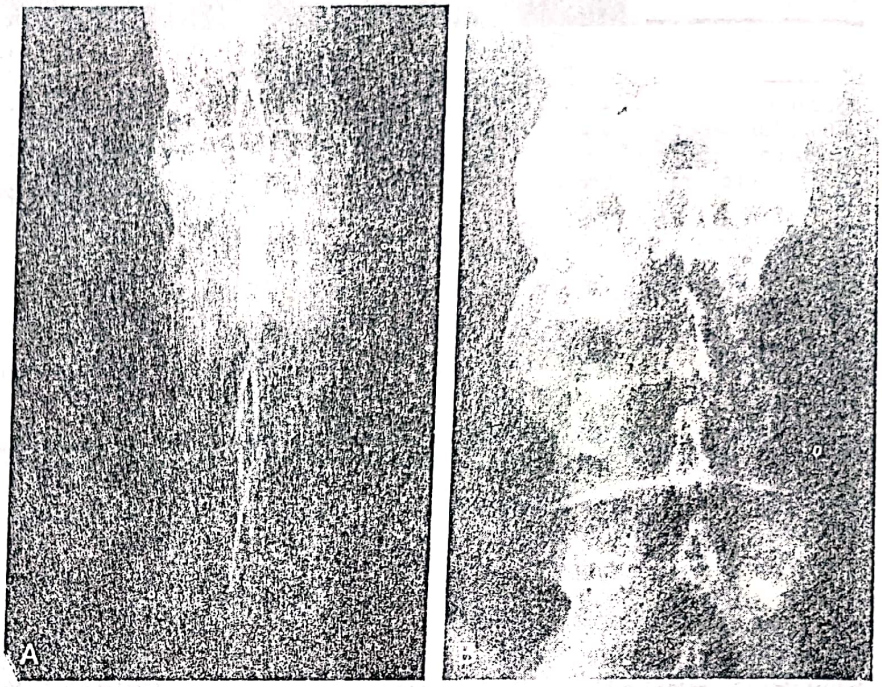


Figura 86-2

A. Spondilită lombară în spondilita anchilozantă cu sindesmofite marginale simetrice și calcificări ale ligamentului spinal. B. Sindesmofite grosolane, non-marginale, asimetrice în sindromul Reiter cu spondilită. (După Cush JJ, Lipsky PE: The spondylarthropathies. In Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996).

epidemii de dizenterie cu *Shigella*, aproximativ 2 din fiecare 1000 de persoane afectate pot dezvolta sindrom Reiter.

Conjunctivita în sindromul Reiter este ușoară și este caracterizată prin iritația pasageră cu senzație de arsură, care durează, obișnuit, câteva zile sau mai rar, câteva săptămâni. Procesul este, în mod normal, autolimitat. Leziunile cutaneomucoase sunt frecvent observate în cursul sindromului Reiter. Leziunile pot fi identificate la nivelul mucoasei bucale, limbii, palatului și faringelui sub formă de vezicule nedureroase, papule eritematoase reliefate sau ulcerații superficiale. Keratodermia blenoragică apare la 20% bolnavi și este localizată mai ales pe suprafețele plantare ale picioarelor, cu aspect de papule conice de culoare brună sau galbenă. Confluența papulelor conduce la leziuni descuamative.

Artrita sindromului Reiter debutează deseori brusc și afectează mai ales genunchii și gleznele.Distribuția artritei este asimetrică și poate fi monoarticulară sau pauciarticulară. O manifestare notabilă a sindromului Reiter este entesopatia. Deși semne entesopatice sunt prezente și în alte forme de spondilartropatii, ele sunt atât de frecvent asociate cu sindromul Reiter, mai ales în faza precoce a bolii, încât identificarea lor sugerează diagnosticul.

Debutul sindromului Reiter poate fi brutal, apărând în câteva zile, sau mai treptat, în decurs de câteva săptămâni. Pacienții pot avea stare toxică și manifestă febră ridicată, scădere ponderală, stare de rău și debilitate. Deși recunoașterea bolii în această formă de prezentare poate fi dificilă, existența uretritei și diareei, mai ales dacă poate fi obținută din anamneză relatarea unei entesopatii, trebuie să sugereze diagnosticul. Cu toate că evoluția sindromului Reiter este variabilă, aproape două treimi dintre pacienți au doar boală acută autolimitată.

Manifestări de laborator

În timpul bolii active sunt frecvent observate anemie normocromă, normocitară, leucocitoză (< 30000/mm^3) și accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor. Examenul de urină poate evidenția hematurie microscopică și piurie, dar uroculturile sunt sterile.

Manifestări radiologice

Modificările radiologice sunt tipic absente în faza inițială a evoluției bolii. Poate fi observată osteoporoza juxtaarticulară în jurul articulațiilor periferice afectate. Este obișnuită periostita osului calcaneu. Sacroileita asociată cu sindromul Reiter tinde să fie asimetrică, dar în fazele tardive devine simetrică. Spondilita are particularități radiografice prin prezența sindesmofitelor nonmarginale care unesc vertebrele (vezi Fig. 86-2).

Tratament

Terapia sindromului Reiter necesită atât măsuri de susținere, cât și preventive. Trebuie efectuat un examen oftamologic atent pentru că lipsa diagnosticului și tratamentului eficient al iridociclitei poate conduce la pierderea semnificativă a acuității vizuale. Ca tratament simptomatic al artritei este eficient repausul la pat asociat terapiei fizice și administrării de AINS. Injectarea locală de corticosteriozi în regiunile de tendinită ameliorează temporar durerea. În cazurile rezistente, este eficace un regim terapeutic cu doze mici, per os, de metotrexat.

ARTRITA PSORIAZICĂ

Artropatia apare la aproximativ 20% dintre persoanele cu psoriazis, mai ales la cei care au afectare unghială. Psoriazisul în sine este asociat cu HLA-B13, HLA-Bw17 şi HLA-Cw6. HLA-B38, HLA-DR4 şi HLA-DR7 par să fie marker-ii genetici asociaţi cu artropatia periferică. Marker-ul complexului major de histocompatibilitate (CMH) HLA-B27 este prezent la circa 20% dintre persoanele cu artropatie, dar la 50% dintre cei care au spondilită psoriazică. Artropatia psoriazică poate lua câteva forme clinice şi este deseori dificil de deosebit de sindromul Reiter, artrita reumatoidă şi alte boli articulare inflamatorii. Există cel puţin cinci tipuri clinice:

1. *Oligoartropatia asimetrică.* Este caracterizată prin afectarea asimetrică a articulaţiilor mari şi mici, iar aspectul de degete "în cârnat" este frecvent. În acest grup pare să nu existe decât o slabă legătură între activitatea cutanată a bolii şi leziunile articulare. Această formă de artropatie poate apare înaintea oricăror leziuni tegumentare.
2. *Poliartropatia simetrică*, asemănătoare artritei reumatoide. Acest aspect este rar, dar când apare este identic celui observat în boala reumatoidă şi ar putea reprezenta, de fapt, asocierea coincidentală a două boli.
3. *Artrita mutilantă.* Este o artropatie severă, distructivă care produce mutilări ale articulaţiilor şi telescopări ale degetelor, realizând aşa-numita mână în "binoclu".
4. *Spondilita psoriazică.* Aproxmativ 20% dintre pacienţii cu psoriazis şi artrită au sacroileită radiologic. Există o predominanţă masculină de 3,5:1.
5. *Boala unghială psoriazică şi afectarea articulaţiei interfalangiene distale.* Această formă se găseşte în asociere cu depresiunile unghiilor, despicarea unghiilor şi hiperkeratoza subunghială. Relaţia directă între leziunile distructive ale unghiei şi afectarea articulaţiei interfalangiene distale este strânsă, dar nu este clar ce rol patogenic joacă această vecinătate.

Manifestări radiografice

Manifestările radiografice ale articulaţiilor periferice includ tumefierea ţesuturile moi, demineralizarea, pierderea spaţiului cartilaginos, eroziuni, anchiloză osoasă, subluxaţie şi chiste subcondrale. Anumite aspecte radiologice sunt clasic observate în artrita mutilantă. Aceste aspecte cuprind "ciopârţire", "toc în călimară", "mâna en lorgnette" (mâna în binoclu de teatru) şi "deget en lorgnette" (deget telescopat).

Tratament

Aspirina şi AINS pot fi utilizate în tratamente pe termen scurt pentru acţiunea antiinflamatorie, reducerea sinovitei şi controlul durerii. Tratamentul de scurtă durată cu corticosteroizi poate fi folosit la pacienţii care nu răspund la abordarea conservatoare.

În prezenţa unei boli mai severe însoţită de artrită erozivă trebuie utilizat un agent remitiv. Sărurile de aur, 6-mercaptopurina şi metotrexatul au fost utilizate cu oarecare succes. Utilizarea agenţilor remitivi se poate complica prin dermatoze, toxicitate asupra măduvei hematogene şi hepatotoxicitate. Pentru prevenirea toxicităţii este necesară urmărirea evoluţiei clinice la intervale regulate, precum şi investigaţii paraclinice adecvate.

ARTRITE ASOCIATE CU BOALĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală este un proces inflamator cronic idiopatic care afectează tractul gastrointestinal. Atât colita ulcerativă (rectocolita ulcerohemoragică), cât şi enterita regională (boala Crohn) se pot asocia cu artrită inflamatorie. În aceste boli sunt observate două tipuri distincte de afectări articulare: artrită periferică şi spondilită anchilozantă. Aceste entităţi sunt discutate în Capilolul 36.

BIBLIOGRAFIE

Cush JJ, Lipsky PE: The spondyloarthropathies. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitferdt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkman B, Olivieri I, Pasero G, Veys E, Zielder H: The European Spondyloarthiropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthiritis Rheum 1991; 34:1218

Khan MA (ed): Spondyloarthropathies Curr Opin Rheumatol 1994; 6:351

87

Osteoartrita (boala artrozică)

Osteoartrita (OA), sau boala degenerativă articulară este cea mai frecventă afecțiune musculoscheletică. Peste 60 milioane de persoane din SUA au dureri şi reducerea mobilității ca rezultat al OA. Afecțiunea este caracterizată prin pierderea lent progresivă a cartilajului articular, precum şi prin formarea de os nou la nivelul suprafeței articulare. OA nu este o entitate unică, ci este mai ales rezultatul final al acțiunii unor factori mecanici şi biologici care declanşează procesele distructive ale cartilajului (fig. 87-1). Anual, în SUA sunt efectuate cca. 100000 de înlocuiri totale de şold şi cam tot atâtea înlocuiri de genunchi; majoritatea acestora sunt datorate OA.

CLASIFICARE

Deoarece OA este o "cale finală comună" a diferite condiții clinice, clasificarea este dificilă. Tabelul 87-1 prezintă ultima clasificare a OA. OA este separată într-o formă (1) primară idiopatică, deseori denumită "de îmbătrânire", care este independentă de boli sistemice sau locale cunoscute; include, de asemenea, anumite subtipuri ereditare şi erozive; şi o formă (2) secundară, în care poate fi identificată o cauză subiacentă distinctă, ca de exemplu inflamatorie, endocrină, metabolică, de dezvoltare, traumatică sau o boală veritabilă a țesutului conjunctiv. Aceste criterii de clasificare nu sunt destinate diagnosticului; scopul lor principal este dezvoltarea raportării şi investigării standardizate a variate subseturi de OA.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENIE

Prevalența OA creşte cu vârsta. Dintre toți factorii de risc pentru OA primitivă, vârsta este cel mai puternic. La vârsta de 60 ani, peste 60% din populație are un oarecare grad de anomalie a cartilajului la majoritatea articulațiilor. Anumiți factori genetici joacă un rol în apariția OA; OA a articulațiilor interfalangiene distale ale mâinilor are o incidență de 10 ori mai mare la femei decât la barbați. Traumatismele repetate produc rigidizarea osului subcondral, având ca rezultat creşterea uzurii cartilajului supraiacent. Obezitatea, cu stress-ul său mecanic suplimentar, este asociată cu OA a genunchiului. Anumite suprasolicitări ocupaționale sau legate de sport sunt asociate cu OA: coloana vertebrală lombară este afectată la minerii din minele de cărbuni, iar umerii la şoferii profesioniști.

Există un rol al factorilor mecanic, biochimic, inflamator şi imunologic în modificările patologice ale OA (fig. 87-1). O ipoteză de lucru în patogenia OA este aceea conform căreia injuria (sau injuriile) conduc la eliberarea de enzime proteolitice şi colagenolitice din condrocite, care degradează colagenul şi proteoglicanii; aceasta este urmată de procese reparatorii cu formare crescută de os. Rolul depunerii cristalelor de pirofosfat dihidrat de calciu (CPPD) în dezvoltarea OA nu este clar. Aproximativ jumătate din tratamentele chirurgicale efectuate la nivelul genunchilor la pacienți în vârstă de peste 65 ani, au evidențiat condrocalcinoza meniscurilor. Numeroase tulburări endocrine şi metabolice precum acromegalia, hiperparatiroidismul, boala Wilson, ocronoza, hemocromatoza şi hipotiroidia sunt asociate cu OA secundară (vezi Tabel 87-1), iar asocierea lor poate fi rezultatul frecvenței crescute a condrocalcinozei în aceste boli. Eliberarea repetată a cristalelor poate produce un proces inflamator cu eliberare de enzime proteolitice din neutrofile, care determină leziunile cartilajului.

Modificările anatomopatologice grosiere din OA includ fibrilarea, fisurarea şi eroziunile cartilajului care pot conduce la dezvelirea completă a unor porțiuni de os. Formarea pintenilor (osteofite) observată predominant la nivelul marginilor articulare reprezintă răspunsul proliferativ. Osteofitele sunt manifestarea esențială a OA. Alte modificări patologice includ scleroza şi îngroşarea osului subcondral în plus față de formarea chisturilor osoase juxta-articular. În stadii mai avansate ale bolii este frecventă sinovita; aceasta poate fi rezultatul sinovitei indusă de cristale (CPPD sau calcium-apatita), sau al clearance-ului sinovial al produşilor de degradare ai cartilajului.

MANIFESTĂRI CLINICE

În pofida multitudinii de cauze şi mecanisme patogenice posibile, prezentarea clinică a bolii este adesea extrem de stereotipă, fapt ce explică de ce numeroşi clinicieni consideră OA ca o singură entitate distinctă. În general, OA este suspectată pe baza anamnezei şi examenului fizic (Tabel 87-2).

Cele mai frecvent afectate articulații sunt şoldurile, genunchii, coloana vertebrală, articulațiile mici ale mâinilor (metacarpofalangiene unu, interfalangiene proximale şi distale) şi picioarelor (metatarsofalangiene). Articulațiile

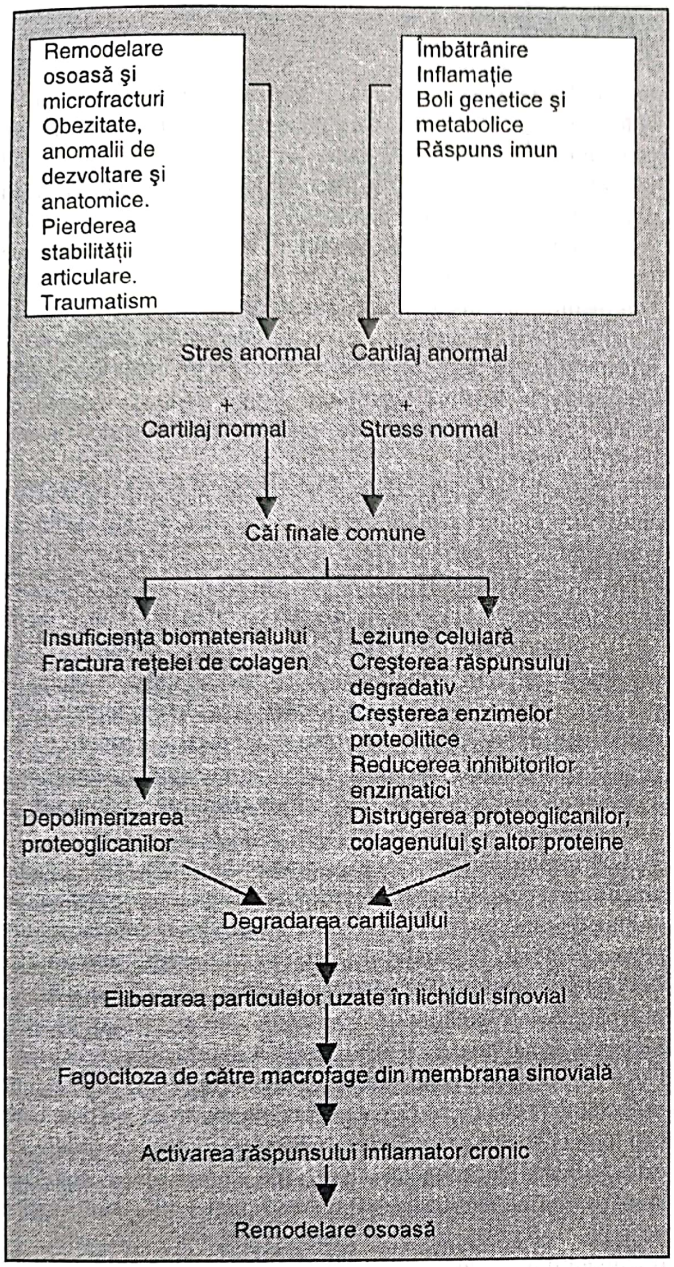


Figura 87-1

Factori etiopatogenici în osteoartrită (Modificat după Mc Carty DJ: Arthritis & Allied Conditions. Ed. a XI-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1989. Reprodus cu permisiune).

pumnului, cotului, umărului şi gleznei sunt, de obicei, cruţate, cu excepţia situaţiilor în care există dovezi de traumatisme, anomalii congenitale sau boli metabolice/endocrine. OA a articulaţiei metatarsofalangiene I a picioarelor şi a articulaţiilor interfalangiene distale de la mâini apare mai des la femei şi are o incidenţă familială crescută. OA a coloanei vertebrale cervicale şi lombare este obişnuită la persoanele vârstnice.

Semnele şi simptomele sunt obişnuit locale, limitate la una sau câteva articulaţii. Nu există simptome sistemice. Cel mai frecvent simptom este durerea progresivă; durerea este iniţial intermitentă şi uşoară, dar devine constantă şi mai invalidantă. Aproape întotdeauna, durerea este ameliorată la repaus şi exacerbată de mişcare, în special mişcările cu purtare de greutate. Durerea poate iradia; OA a şoldului se poate manifesta prin durere pe faţa medială a genunchiului. Poate exista redoare a articulaţiei ("înţepenire") după o perioadă de inactivitate. În cazurile severe poate exista limitarea treptată a mişcării în articulaţiile afectate şi durere nocturnă.

Altă acuză frecventă sunt crepitaţiile sau cracmentele în articulaţia afectată. Acestea pot fi nedureroase, dar deseori asociază durere şi sunt mai pronunţate în articulaţia femuropatelară. Pe măsură ce OA progresează, se dezvoltă deformarea; mai des, aceasta se manifestă sub forma unui genunchi mai mare decât celălalt, sau cu tumefierea unei articulaţii a degetului. Tumefierea articulaţiei poate fi rezultatul creşterii osoase, creşterii cantităţii de lichid sinovial şi sinovitei.
Alte deformări includ deplasarea genunchiului lateral (varus) sau medial (valgus). Când OA a şoldului sau genunchiului a progresat într-un stadiu avansat poate apare un şchiopătat vizibil sau un mers antalgic datorat durerii asociate cu suprasolicitarea mecanică. Episoade inflamatorii acute pot fi precipitate de sinovita indusă de cristale ca răspuns la depunerea cristalelor de CPPD.

Simptomele OA localizate la coloana vertebrală cervicală depind de afectarea segmentului nervos; durerea iradiază deseori în regiunea supraclaviculară şi superioară a trapezului, precum şi distal în extremităţile superioare. Mielopatia poate fi consecinţa creşterii osoase la nivelul coloanei vertebrale cervicale sau lombare; claudicaţia neurogenă este un simptom important al stenozei spinale lombare.

Revărsatele sinoviale mari sunt neobişnuite. Osteofitele ("ciocuri") sunt responsabile de majoritatea tumefierilor articulare; la nivelul articulaţiilor interfalangiene distale sunt denumite noduli Heberden, iar la nivelul articulaţiilor interfalangiene proximale noduli Bouchard.

La examenul fizic cel mai des se găseşte limitarea mobilităţii articulare. Iniţial aceasta poate lipsi, dar se agravează treptat, devenind severă în boala avansată. De asemenea, în stadiul avansat al bolii există deseori contractură articulară. Gradul şi natura contracturii depind de afectarea

TABELUL 87- 1 Clasificarea Osteoartritei

Idiopatică (Primitivă)
Localizată
Generalizată - include trei sau mai multe zone
Boală cu depozite minerale
Secundară
Post-traumatică
Congenitală sau de dezvoltare
Alterarea structurii ţesutului local de către o boală primitivă (de ex: necroza ischemică, guta tofacee, artrita reumatoidă)
Diverse boli adiţionale
Endocrine
Metabolice
Artropatii neuropatice
Mecanice

Modificat după Howell DS: Osteoarthritis (degenerative joint disease). *In* Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC Ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a Philadelphia, WB Saunders, 1992, p.1555.

TABELUL 87- 2 Manifestări clinice ale osteoartritei primitive

Simptome
Durere: durere progresivă (luni,ani), exacerbată de mișcare și purtare de greutăți, ameliorată parțial la repaus; poate fi iradiată sau radiculară.
Limitarea mobilității: contractura în flexie
Crepitații
Deformare: tumefiere osoasă, devierea genunchiului, șchiopătat
Semne
Limitarea mobilității: contractura în flexie
Crepitații
Tumefierea articulară: noduli Heberden și Bouchard
Revărsat articular
Deformare: varus, valgus etc.
Radiografic
Osteofite marginale
Scleroză subcondrală
Chiste subcondrale
Îngustarea spațiului articular
Laborator
Lichid sinovial - neinflamator (leucocite sub 1500/mm^3)

articulației. Deformările în varus sau valgus apar mai des în stadiile avansate ale OA a genunchiului. Aceste deformări sunt produse de pierderea de cartilaj în compartimentele medial și, respectiv, lateral.

Modificările radiologice caracteristice ale OA primitive sunt prezentate în tabelul 87-2. Aceste modificări radiologice confirmă anomaliile anatomopatologice - pierderea de cartilaj (îngustarea spațiului articular) cu formare de os nou (osteofite și scleroză). Situațiile asociate cu OA secundară au, de obicei, modificări radiografice sugestive pentru patologia subiacentă, ca de exemplu boala Paget, artrita reumatoidă și hiperparatiroidismul.

Analizele uzuale de laborator nu sunt, în general, modificate în OA și furnizează puține informații diagnostice. Lichidul sinovial este, de obicei, clar și neinflamator. Numărul leucocitelor în lichidul sinovial variază, de regulă, între 150 și 1500/mm^3. De multe ori, în lichidul articular din OA pot fi evidențiate cristale de CPPD.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

OA primitivă a șoldului și genunchiului este, de obicei, diagnosticată cu ușurință și nu este des confundată cu alte tipuri de artrită. Alte diagnostice care ar trebui luate în discuție în cazul unei suspicini de OA a șoldului sunt sinovita vilonodulară pigmentară și osteonecroza. În cazul OA a genunchiului, printre entitățile mai rare care ar trebui considerate se numără dereglările interne articulare, infecțiile cronice și osteocondrita. OA inflamatorie erozivă care afectează în principal articulațiile interfalangiene distale sau proximale ale mâinilor poate fi confundată cu artrita reumatoidă, sindromul Reiter sau artrita psoriazică.

TRATAMENT

Opțiunile terapeutice trebuie individualizate pentru a fi adaptate severității bolii. Componentele multidisciplinare ale programului terapeutic pentru un bolnav cu OA includ educație, medicamente, mijloace fizice și chirurgie. Deși nu există tratament curativ pentru OA, se poate obține mult în sensul îndepărtării durerii, menținerii mobilității și reducerii la minim a invalidității. Stadiile precoce ale bolii, fără contractură sau instabilitate articulară pot fi, deseori, tratate cu analgezice intermitent, protecție adecvată a articulației și repaus și, dacă este necesar, reducerea greutății corporale. Dispozitivele de tipul bastonului și alte mijloace terapeutice fizice precum programele de exerciții sunt benefice pentru protecția articulară.

Agenții farmacologici folosiți uzual pentru a furniza analgezia includ acetaminofenul, aspirina și medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Utilizarea AINS se însoțește frecvent de reacții adverse precum ulcerațiile peptice și ele trebuiesc folosite cu prudență mai ales la persoane peste 60 ani. Corticosteroizii pe cale orală sau parenteral sunt contraindicați în tratamentul OA. Totuși, injecțiile intraarticulare cu corticoizi pot oferi ameliorarea temporară a durerii și sunt, de obicei administrați de maxim două ori pe an pentru o articulație afectată. La unii pacienți, poate fi util tratamentul topic local cu capsaicină, un inhibitor al substanței P.

Artroplastiile de șold și genunchi (înlocuiri) produc ameliorarea semnificativă a simptomatologiei și îmbunătățesc gradul de mobilitate. Intervențiile chirurgicale sunt rezervate pentru pacienții cu boală mai severă, cu durere persistentă și impotență funcțională. Artroscopia cu lavaj articular și îndepărtarea fragmentelor libere de cartilaj poate preveni blocarea articulației și uzura rapidă a suprafețelor articulare. Cu toate că artroplastia abrazivă (condroplastia) a fost larg utilizată la bolnavii cu OA a genunchiului, nu există date care să-i demonstreze eficacitatea. Chirurgia coloanei vertebrale este indicată dacă există dovezi de compresie a măduvei spinării (deficit neurologic, alterarea funcției intestinului sau a vezicii urinare), sau durere persistentă, rezistentă la tratamentul medical.

BIBLIOGRAFIE

Howell DS, Pelletier J-P: Etiopathogenesis of osteo-arthritis. *In* Mc Carty DJ, Koopman WJ (ed): Arthritis & Allied Conditions, ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1723-1734.

Moskowitz RW: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In McCarty DJ, Koopman WJ (eds.): Arthritis & Allied Conditions. ed a 12-a Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1735-1760.

Schnitzer TJ: in Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed a 20-a, Philadelphia, Wb Saunders, 1996, pp. 1517-1521.

88

Artropatii induse de cristale

CONDROCALCINOZA ŞI AFECŢIUNILE ÎNRUDITE

Câteva forme de cristale sunt cunoscute a induce variate aspecte de artrită. Cea mai bine studiată dintre acestea este guta, în care cristalele de urat sunt asociate cu inflamaţie acută sinovială. Calciul, în diverse configuraţii cristaline, inclusiv pirofosfat, oxalat şi apatită se poate depune în cartilajul articular, sinovială şi ţesuturi periarticulare (Tabel 88-1). Condrocalcinoza rezultă din depunerea cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD) în cartilaj (Fig. 88-1). Anomalia clinică astfel determinată, pseudoguta începe, de obicei, ca o artrită mono sau pauciarticulară, dar poate deveni poliarticulară. Mai frecvent este idiopatică, dar poate fi asociată cu îmbătrânirea şi cu anumite boli metabolice (Tabel 88-2). Afectează circa 5% din populaţia adultă şi poate depăşi 25% la persoanele în vârstă de peste 80 ani. Episodul acut este asemănător clinic cu guta, dar pe măsură ce timpul trece, pseudoguta poate fi confundată cu artrita reumatoidă (PR), artrita neurotrofică şi osteoartrita (boala artrozică).

Pseudoguta este o artrită inflamatorie acută produsă prin fagocitoza cristalelor de CPPD acoperite de IgG de către neutrofilele lichidului sinovial, cu eliberarea consecutivă a mediatorilor inflamaţiei. Iniţial monoarticulare, atacurile devin în curând oligoarticulare sau poliarticulare. Deseori, episoadele acute sunt autolimitate, durând una până la câteva zile, aşa cum se întâmplă şi în gută. Totuşi, atacurile mai severe care afectează atât articulaţiile periferice, cât şi pe cele axiale se pot remite mai lent, în decurs de câteva săptămâni. Mai des sunt afectate articulaţiile mari ale membrelor inferioare, în peste jumătate dintre cazurile de pseudogută fiind implicată articulaţia genunchiului. Prezenţa condrocalcinozei poate fi identificată radiologic sub forma opacităţilor punctiforme sau liniare caracteristice, situate în cartilajul articular hialin şi în meniscurile genunchiului. Alte regiuni care prezintă deseori aceste modificări sunt articulaţiile pumnului şi bazinul.

Diagnosticul de pseudogută nu trebuie să depindă numai de modificările radiologice, deoarece condrocalcinoza este observată la doar 75% dintre cazurile de pseudogută. Artrocenteza este o procedură diagnostică necesară pentru că artrita acută infecţioasă şi guta pot semăna clinic cu pseudoguta. Lichidul sinovial arată leucocitoză cu predominanţa neutrofilelor şi are vâscozitate scăzută (vezi Tabel 78-3). Cristalele de CPPD sunt de formă rombică şi produc o slabă birefringenţă pozitivă la microscopul cu lumină polarizată. Cristalele tipice sunt găsite în lichidul sinovial, dar pot fi observate şi în interiorul neutrofilelor. Trebuie subliniat că în aceeaşi articulaţie pot coexista cristale de CPPD şi de urat monosodic.

Boala cronică prin cristale de CPPD poate avea o distribuţie poliarticulară simetrică şi poate mima clinic PR. Bolnavii descriu redoare matinală prelungită, fatigabilitate şi stare de rău, iar evoluţia se poate extinde pe o perioadă de mai multe luni. Deşi pot fi observate contracturi în flexie şi viteza de sedimentare a hematiilor poate fi crescută, radiografiile arată modificări artrozice ale articulaţiilor afectate, iar lichidul sinovial conţine cristale de CPPD şi nu prezintă nici unul dintre marker-ii inflamatorii ai artritei reumatoide.

Aproximativ jumătate dintre cazurile de condrocalcinoză dezvoltă semne de osteoartrită (pseudoartroză) care afectează genunchii, articulaţiile pumnilor şi metacarpofalangiene, şoldurile, umerii, coatele şi gleznele. Aşa cum este de aşteptat, cristalele de CPPD sunt identificate în lichidul sinovial şi în situaţiile în care radiografiile nu demonstrează calcificările liniare sau punctiforme ale cartilajului. Pe de altă parte, persoanele asimptomatice pot prezenta, în mod neconcordant, depozite de cristale de CPPD la radiografie.

Boala simptomatică indusă de cristalele de CPPD răspunde la repaus, protecţie articulară şi antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Colchicina este eficientă în tratamentul atacului de pseudogută, la fel ca în gută. Instilarea de corticosteroizi poate grăbi remiterea procesului inflamator, dar nu trebuie începută înainte de stabilirea diagnosticului prin artrocenteza şi identificarea cristalelor. Terapia de întreţinere cu un preparat AINS este, de obicei, suficientă.

Depunerea de oxalat de calciu este, de obicei, întâlnită la pacienţii cu insuficienţă renală trataţi prin dializă cronică. Examinarea lichidului sinovial arată cristale bipiramidale caracteristice. Aceste cristale pot fi, de asemenea, observate în biopsiile de ţesut sinovial din articulaţiile afectate. Trebuie notat că vitamina C poate potenţa depunerea de oxalat.

Al treilea sindrom reumatic indus de cristalele de calciu este asociat cu cristalele de apatită. Spectrul manifestărilor clinice variază de la tendinita calcifiantă la artrita francă, tipic episodică şi monoarticulară. Cristalele de apatită par să joace un rol cauzal în "umărul Milwaukee", o artrită inflamatorie extrem de distructivă care poate fi asociată cu ruptura calotei rotatorilor.

TABELUL 88- 1 Aspecte de diagnostic diferențial pentru unele artropatii asociate cu cristale

	Alte date	Modificări radiologice
Pirofosfat de calciu dihidrat	Vârstnici, posibile boli metabolice asociate	Condrocalcinoză, scleroză osoasă
Apatită	Aglomerări de cristale colorate cu roşu de alizarină	Calcificări ale țesuturilor moi
Oxalat	Insuficiență renală	Condrocalcinoză sau calcificări ale țesuturilor moi
Urat monosodic	Bărbat de vârstă mijlocie sau femeie vârstnică	Chiste şi eroziuni; tofi posibil calcificați
Cristale lipidice lichide	Artrită acută neexplicată	
Colesterol	Poate complica PR şi OA	
Corticoizi depot	Poate produce inflamație iatrogenă	
Imunoglobuline, alte proteine	Crioglobulinemie	
Charcot-Leyden	Sinovită eozinofilică	

OA= osteoartrită; PR= artrită reumatoidă
Adaptat după Schumacher HR Jr: Other Crystal deposition arthropathies. *În* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

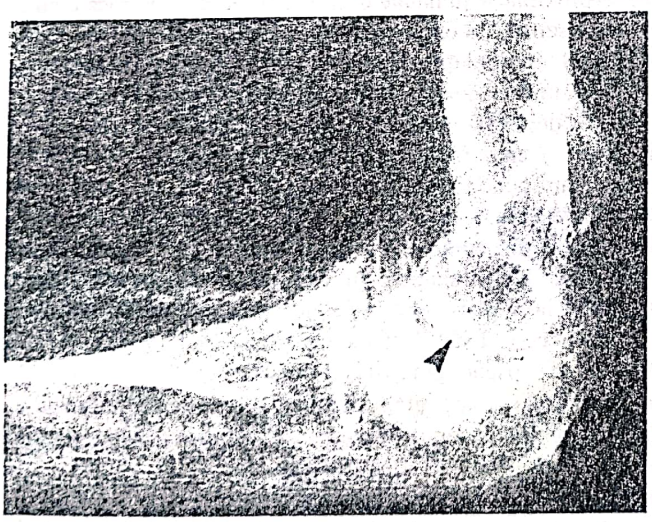


Figura 88-1

Condrocalcinoză (săgeată) la articulația cotului.
(După Schumacher HR Jr: Crystal deposition arthropathies, În Wyngaarden JB, Smith LH Jr. Bennett JC [ed.]: Cecil Textbook of Medicine, ed. a 19-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 1552.)

TABELUL 88- 2 Anomalii metabolice asociate cu depunerea de CPPD

Diabet zaharat
Gută
Hemocromatoză
Hiperparatiroidism
Hipomagneziemie
Hipofosfatemie
Hipotiroidism mixedematos
Ocronoză
Boala Wilson

CPPD = pirofosfat de calciu dihidrat

Diferențierea inflamației induse de apatită, de artrita acută, guta sau pseudoguta se face prin examinarea lichidului sinovial. Cristale de apatită sunt globule nonbirefringente, identificate cert numai prin analiză la microscopul electronic, sau prin difracție cu raze X. Artrita acută sau periartrita sunt tratate cu AINS. Depozitele de apatită pot fi găsite în țesuturile moi la bolnavii cu insuficiență renală cronică datorită retenției de fosfat şi pot fi întâlnite în asociere cu injecțiile repetate de corticosteroizi retard şi în sclerodermie.

BIBLIOGRAFIE

Gibilisco PA, Schumacher HR, Hollander JL, Soper KA: Synovial fluid crystals in osteoarthritis. Arthritis Rheum 1985; 28:511.

Mc Carty DJ: Diagnostic mimicry in arthritis - patterns of joint involvement associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposits. Bull Rheum Dis 1974-1975; 25:804.

Schumacher HR, Smolyo AP, Tse RI, Maurer K: Arthritis associated with apatite crystals. Ann Intern Med 1977; 87:411.

89

Diverse forme de artrită

Majoritatea tulburărilor discutate în prezentul capitol au manifestări clinice proeminente; totuşi manifestările lor musculoscheletice furnizează, deseori, indicii pentru diagnosticul iniţial şi, poate, mai precoce. Tabelul 89-1 prezintă investigaţiile de laborator care pot oferi indicii utile pentru diagnosticul bolilor sistemice în care artralgiile pot fi manifestări precoce.

SINDROAME MUSCULOSCHELETICE ASOCIATE CU BOLI MALIGNE

Manifestările musculoscheletice nu sunt aspecte dominante în majoritatea bolilor maligne. Totuşi, câteva sindroame se pot prezenta cu manifestări sugestive de gută, artrită reumatoidă (PR) şi alte boli ale ţesutului conjunctiv. În plus, unele boli musculoscheletice sunt asociate cu frecvenţa crescută a unor neoplazii (Tabel 89-2).

Osteoartropatia hipertrofică

Osteoartropatia hipertrofică este definită ca un sindrom cu (1) periostită proliferativă cronică a oaselor lungi, (2) hipocratism al degetelor de la mâini şi picioare şi (3) sinovită. Deşi boala de bază este, de obicei, uşor evidenţiabilă, uneori manifestările clinice musculoscheletice pot precede cu câteva luni simptomele bolii asociate. Osteoartropatia hipertrofică este des asociată cu carcinomul pulmonar, mai frecvent adenocarcinom şi carcinom cu celule scuamoase; este rar observată în carcinomul cu celule mici. Apare la 5-10% din totalitatea cancerelor intratoracice, în special acelea care afectează pleura şi periferia plămânului. Dacă se asociază cu o neoplazie, debutul poate fi brutal, cu durere şi sensibilitate intense, asemănător gutei acute. Scintigrafia osoasă poate fi anormală înainte de evidenţierea altor semne radiologice de periostită.

Poliartrita carcinomatoasă

Poliartrita carcinomatoasă este o poliartrită inflamatorie cu patogenie necunoscută care seamănă clinic cu PR. 8% dintre femeile care prezintă acest sindrom au carcinom mamar. Sunt, de asemenea, frecvente carcinoamele de prostată şi de vezică urinară.

Boala metastatică

Artrita asociată cu boala metastatică este mai des monoarticulară, afectând de regulă, genunchiul sau şoldul. Cele mai frecvente neoplazii responsabile sunt carcinoamele de sân şi pulmon.

Leucemie

Artrita şi artralgiile apar la aproximativ 12% dintre adulţii cu leucemie cronică, 13% dintre adulţii cu leucemie acută şi până la 60% dintre copiii cu leucemie acută limfoblastică. Simptomele articulare sunt produse de infiltrarea leucemică a sinovialei, periostului sau osului periarticular, precum şi de guta secundară sau hemartroza. La copii, leucemia acută limfoblastică determină şi febră sau frisoane pe lângă artrită, mimând astfel boala Still sau reumatismul articular acut.

Limfom

Afectarea scheletică a fost găsită la necropsie la circa 50% dintre pacienţii cu boală Hodgkin; totuşi, aceste leziuni sunt, de obicei, asimptomatice.

Vasculite

Vasculitele necrotizante au fost raportate în asociere cu limfoame, leucemii, sarcoame şi mielom multiplu. Poliarterita nodoasă a fost descrisă la pacienţi cu boală Hodgkin şi cu leucemie cu celule păroase.

Distrofia simpatică reflexă

Distrofia simpatică reflexă a fost raportată la pacienţi cu carcinom ovarian metastatic, sau cu tumori pulmonare şi cerebrale. În asociere cu carcinomul ovarian şi cu cancerul de prostată au fost descrise fasciita palmară şi artrite.

TABELUL 89- 1 Investigații de laborator pentru evaluarea durerii articulare nespecifice

Investigație	Afecțiune
Tiroxina serică, hormonul stimulant al tiroidei	Hipo - și hiperparatiroidism
Hemogramă completă	Siclemie, leucemie
Calciu și fosfor seric	Hiperparatiroidism
Amilază și lipază serice	Artrită asociată bolilor pancreatice
Electroforeza proteinelor serice	Amiloidoză primară, artrită hipogamaglobulinemică
Enzime hepatice în ser	Ciroză biliară primitivă, hepatită
Sideremie, capacitatea totală de legare a fierului și feritina	Hemocromatoză
Anticorpi anti-parvovirus	Artrită indusă de parvovirus
Anticorpi anti-virus hepatitic B și C	Artrite asociate hepatitei virale, vasculite și crioglobulinemie

Polimiozita

Neoplasmele sunt raportate la 5-10% dintre bolnavii cu polimiozită sau dermatomiozită. La majoritatea pacienților, manifestările de miozită preced descoperirea bolii maligne cu < 2 ani; totuși, 30% au diagnostic de neoplazie anterior dezvoltării miozitei. Cele mai frecvente neoplazii sunt cancerul de sân și de plămân (vezi Capitol 82).

Paniculita

Paniculita pancreatică este o triadă constituită din necroză grăsoasă subcutanată, artralgie sau artrită și o boală pancreatică, precum pancreatita sau cancerul de pancreas. Artropatia, care este secundară necrozei grăsoase periarticulare, poate fi monoarticulară sau poliarticulară.

Sindrom Sjögren

Incidența limfomului este de 44 de ori mai mare în prezența sindromului Sjögren. Limfoproliferarea pseudomalignă sau malignă poate fi prezentă inițial, sau se poate dezvolta tardiv în cursul bolii.

TABELUL 89- 2 Boli musculoscheletice asociate neoplaziilor

Osteoartropatiă hipertrofică
Poliartrită carcinomatoasă
Artrita din boala metastatică
Leucemie
Limfom
Vasculite
Distrofie simpatică reflexă
Polimiozită
Paniculită
Sclerodermie
Sindrom Sjögren
Artrită reumatoidă
Boală Paget

Artrita reumatoidă

Incidența limfomului și a mielomului multiplu este crescută în PR. Nodulii reumatoizi din plămân pot mima boala neoplazică.

Boala Paget

Osteosarcomul apare la <1% dintre pacienții cu boală Paget a osului; alte neoplazii mai rar întâlnite sunt tumorile cu celule gigante și granuloamele non-neoplazice.

ARTROPATII ASOCIATE CU BOLI ENDOCRINE

Bolile endocrine sunt asociate cu un spectru larg de sindroame musculoscheletice (Tabel 89-3). Ca urmare, bolile endocrine trebuie incluse în diagnosticul diferențial al multor afectări musculoscheletice.

Diabet zaharat

Sindromul de tunel carpian este prezent la circa 5% dintre

TABELUL 89- 3 Manifestări musculoscheletice ale bolilor endocrine

Boala endocrină	Manifestare musculoscheletică
Diabet zaharat	Sindrom de tunel carpian
	Artropatie Charcot
	Capsulită adezivă
	Sindrom de limitare a mobilității articulare (cheiroartropatie)
	Scleredemul Buschke
Hipotiroidie	Miopatie proximală
	Artralgii
	Revărsate articulare
	Sindrom de tunel carpian
	Condrocalcinoză
Hipertiroidie	Miopatie
	Osteoporoză
	Acropatie tiroidiană
Hiperparatiroidism	Miopatie
	Artralgii
	Artrită erozivă
	Condrocalcinoză
Hipoparatiroidism	Crampe musculare
	Calcificări ale țesutului moale
	Spondilartropatie
Acromegalie	Sindrom de tunel carpian
	Miopatie
	Fenomen Raynaud
	Durere de spate
	Osteoartrită prematură
Sindrom Cushing	Miopatie
	Osteoporoză
	Necroză avasculară

pacienții diabetici. Artropatia Charcot apare cel mai adesea în regiunea gleznă-picior, dar este frecvent afectat și genunchiul. Aceasta trebuie diferențiată de osteomielită, care este, de asemenea, frecventă la nivelul picioarelor în cazul bolnavilor diabetici. Au mai fost asociate cu diabetul, peritendinita calcifiantă și bursita umărului care conduc la capsulită adezivă și distrofie simpatică reflexă.

Scleroderma diabeticorum, sau scleroderma adultorum Buschke este un sindrom caracterizat prin tegumente îngroșate și rigide la nivelul regiunii cervicale posterioare și a toracelui superior. Cheiroartropatia diabetică, sau sindromul mobilității articulare limitate este o anomalie cutanată sclerozantă care apare la o treime dintre pacienții cu diabet zaharat tip I și, mai rar, la cei cu diabet tip II.

Hipotiroidie

Simptomele musculoscheletice apar, mai degrabă, la pacienții cu mixedem manifest și răspund, în majoritate, la terapia de substituție hormonală. Spre deosebire de PR, lichidul articular are vâscozitate crescută și numărul leucocitelor este, de obicei, sub 1000 elemente/mm^3. Slăbiciunea musculară, de obicei proximală, poate fi marcată. Creșterea nivelului seric al creatinkinazei se găsește la aproximativ 90% din cazuri. Deși condrocalcinoza este observată la o proporție mare dintre bolnavii cu mixedem, pseudoguta este neobișnuită la bolnavii netratați, dar accesele se pot dezvolta după inițierea terapiei de substituție cu hormoni tiroidieni.

Hipertiroidie

Cu toate că pacienții cu hipertiroidie pot, de asemenea, prezenta slăbiciune musculară proximală, nivelul seric al enzimelor musculare este, de obicei, în limite normale. Hipertiroidia endogenă sau exogenă determină creșterea turnoverului osos și remodelare având drept rezultat final osteoporoza.

Acropatia tiroidiană este un sindrom rar, dar foarte distinctiv care apare la mai puțin de 1% dintre pacienții cu boală Graves manifestă. Bolnavii pot fi eutiroidieni la momentul evidențierii acropatiei, a cărei apariție a fost raportată la distanță de boala Graves, până la 28 de ani după tratamentul eficient al hipertiroidiei. Sindromul este caracterizat prin debut insidios cu tumefierea difuză, des nedureroasă a extremităților. Radiografic se evidențiază o reacție periostală care afectează diafizele metacarpienelor, metatarsienelor și falangelor proximale.

Hiperparatiroidism

Cele mai frecvente manifestări musculoscheletice ale hiperparatiroidismului sunt artralgiile și artrita inflamatorie cu eroziuni. Condrocalcinoza, de cele mai multe ori asimptomatică, sau artrita acută prin cristale de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD) au fost raportate la 18-40% dintre cazuri.

Hipoparatiroidism

Bolnavii cu hipoparatiroidism pot avea crampe musculare, hipocalcemice și spasm carpopedal. Calcificările țesuturilor moi produc simptome datorită localizării lor în mușchi sau tendoane.

Acromegalia

Manifestările musculoscheletice ale acromegaliei includ miopatie, dureri de spate, sindrom de tunel carpian și artropatie periferică. Cel puțin jumătate dintre bolnavii cu acromegalie acuză durere lombosacrată fără iradiere. Poate apare osteoartrita precoce accelerată a șoldurilor și genunchilor.

Sindrom Cushing

La unii bolnavi cu sindrom Cushing apare miopatie proximală fără creșterea enzimelor musculare în ser. Osteoporoza generalizată care are ca rezultat producerea fracturilor este caracteristică atât pentru excesul de steroizi endogen, cât și exogen.

ALTE ANOMALII DIVERSE

Alte câteva anomalii rare trebuie incluse în diagnosticul diferențial la numeroși pacienți cu acuze musculoscheletice (Tabel 89-4).

Sinovita vilonodulară pigmentară

Această anomalie benignă rară a adultului tânar afectează, de obicei, în întregime sinoviala unei singure articulații. Anatomopatologic este caracterizată prin prezența unor celule încărcate cu lipide și hemosiderină și a unor celule gigante multinucleate cu proliferarea abundentă a celulelor sinoviale și formarea de vili și mase lobulate care fuzionează în noduli. Este afectată cel mai frecvent articulația genunchiului. Tratamentul constă din sinovectomia totală.

Reticulohistiocitoza multicentrică

Reticulohistiocitoza multicentrică, o boală sistemică rară, este caracterizată de infiltrarea diverselor țesuturi cu celule gigante multinucleate și celule de tip histiocitar. Cele mai obișnuite manifestări clinice sunt poliartrita distructivă și leziunile cutanate. Confluența nodulilor la nivelul feței și regiunilor malare realizează aspectul de facies leonin. Suprafețele mucoase sunt afectate la aproximativ 50% dintre cazuri.

Poliartrita simetrică afectează, mai des, articulațiile interfalangiene ale degetelor mâinii și poate sugera clinic PR. Distrugerea progresivă a cartilajului articular și a osului subiacent conduce la artrită mutilantă în 30-45% dintre cazuri.

TABELUL 89- 4 Diverse alte forme de artrită

Anomalia	Manifestare specifică
Sinovita vilonodulară pigmentară	Artrită monoarticulară indolentă; lichid sinovial brun-închis
Reticulohistiocitoza multicentrică	Noduli cutanați roșu-purpuriu; poliartrită simetrică distructivă
Artropatia Charcot	Diabet zaharat, sifilis, siringomielie
Hemartroza	Hemofilie, alte afecțiuni hemoragipare, traumatism, scorbut, sinovită pigmentară vilonodulară.
Sarcoidoza	Artrită acută, eritem nodos, adenopatie hilară bilaterală
Amiloidoza	Birefringență verde la colorație cu roșu de Congo a țesuturilor afectate
Ciroza biliară primitivă	Anticorpi antimitocondriali
Febra mediteraneană familială	Triada: febră recurentă, serozită, artrită
Boala Whipple	Macrofage PAS-pozitiv în țesutul intestinal sau sinovial
Siclemia	Artrită acută, osteomielită, necroză avasculară, dactilită
Hemocromatoză	Condrocalcinoză, creșterea sideremiei și a capacității de legare a fierului

PAS = acid periodic Schiff

Artropatia Charcot

Artropatia Charcot, sau boala articulară neuropatică este o artrită degenerativă progresivă întâlnită mai frecvent la bolnavii cu diabet zaharat. Alte boli asociate cu artropatia Charcot sunt sifilisul și siringomielia. La pacienții cu boală articulară neuropatică tabetică sunt mai frecvent afectate articulațiile genunchiului și șoldului. În siringomielie sunt afectate, tipic, membrele superioare. Boala articulară neuropatică în diabetul zaharat afectează, în special, articulațiile picioarelor.

Hemartroza

Traumatismele și hemofilia (vezi Capitol 53) sunt cele mai frecvente cauze ale hemartrozei (vezi Capitol 89). Prezența globulelor de grăsime plutind la suprafața lichidului sinovial sanguinolent indică, de obicei, o fractură.

Sarcoidoza

Sarcoidoza (vezi Capitol 17) este o afecțiune multisistemică având predilecție pentru țesutul pulmonar și ganglionii limfatici toracici, deși poate afecta orice organ.

Cea mai frecventă manifestare musculoscheletică este artrita acută a gleznelor sau genunchilor (15%); aceasta poate apare precoce sau tardiv în evoluția bolii. Eritemul nodos coexistă deseori cu artrita acută; când se asociază adenopatie hiliară bilaterală, această triadă poartă numele de sindrom Löfgren.

Amiloidoza

Amiloidoza, caracterizată prin acumularea extracelulară a unei proteine fibrilare (amiloid) în țesuturile conjunctive poate fi clasificată ca primitivă (sau asociată mielomului multiplu), sau secundară bolilor inflamatorii și infecțioase cronice. Sindromul de tunel carpian poate fi rezultatul depunerii locale a amiloidului în jurul nervului median. Amiloidul poate infiltra țesuturile sinovial și periarticular producând o artrită asemănătoare din punct de vedere clinic cu PR. Articulații mai frecvent afectate sunt umerii, pumnii, genunchii și articulațiile degetelor mâinii. În 70% dintre cazuri sunt prezenți noduli subcutanați. Majoritatea, dar nu toți pacienții cu artropatie amiloidică dezvoltă ulterior mielom multiplu. Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea la colorația cu roșu de Congo a depozitelor tisulare birefringente caracteristice.

Ciroza biliară primitivă

Ciroza biliară primitivă (vezi Capitol 43), o afecțiune în principal a femeilor de vârstă mijlocie, este o boală hepatică cronică rară, progresivă, mediată imunologic. Caracteristice acestei boli sunt autoanticorpii serici, nivelul ridicat al imunoglobulinelor și complexele imune circulante. Manifestările musculoscheletice includ poliartrită cu leziuni osoase erozive, osteoartropatie hipertrofică, necroză avasculară, osteomalacie și osteoporoză. Mulți pacienți pot avea boli reumatice identificabile precum PR, sindrom Sjögren, sau o formă limitată de scleroză sistemică.

Febra mediteraneană familială

Manifestările clinice majore ale febrei mediteraneene familiale sunt serozita, febra și artrita. Artrita, mai frecvent o monoartrită acută intermitentă a unei articulații mari a membrelor inferioare, apare la 70% dintre pacienți. Tratamentul zilnic cu colchicină reduce frecvența și severitatea atacurilor febrile, artritei, precum și a amiloidozei.

Boala Whipple

Artrita sau artralgiile apar la 65-90% dintre pacienții cu boală Whipple. Alte manifestări importante sunt febra, diareea și pierderea ponderală. Artrita este intermitentă la 60% dintre bolnavi, cu atacuri care durează zile până la săptămâni. Poate apare și artrită cronică, prelungită pentru câțiva ani, deși distrucția articulară este rară. Artrita poate preceda simptomele gastrointestinale cu câțiva ani, ceea ce face diagnosticul dificil. Macrofagele caracteristice conținând bacili cu formă de nuia, colorați cu acid periodic Schiff (PAS-pozitiv) pot fi identificate în țesutul din intestinul subțire sau în țesutul sinovial. Antibioticele, mai ales penicilina sau tetraciclina, tratează eficient simptomele articulare.

Siclemia

Crizele din anemia drepanocitară sunt frecvent asociate cu dureri periarticulare şi artrită. Artrita este secundară ocluziei vaselor mici datorată siclizării locale.

Hemoragiile subcondrale şi interosoase contribuie la distrugerea cartilajului articular. Articulaţiile cel mai frecvent afectate sunt genunchii şi coatele. Osteonecroza, mai ales a capului femural, apare atât în boala SC, cât şi SS. Dactilita siclemiei, sau sindromul mână-picior este o afecţiune a copiilor mici, cu tumefierea dureroasă tranzitorie a mâinilor şi picioarelor consecutivă periostitei.

Hemocromatoza

Artrita este deseori primul semn al hemocromatozei, care apare, caracteristic, la bolnavi cu vârstă între 40 şi 50 ani. Articulaţiile obişnuit afectate cuprind articulaţiile metacarpofalangiene, ale pumnilor, genunchilor şi şoldului. Manifestările radiologice includ condrocalcinoză, precum şi manifestări de osteoartrită.

BIBLIOGRAFIE

Ball EV: Miscellaneous forms of arthritis. *În* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1526-1527.

Ball EV: Systemic diseases in which arthritis is a feature. *În* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1525-1526.

90 Reumatismul abarticular

Termenul de reumatism abarticular descrie un grup de afecţiuni frecvente care implică, în primul rând, ţesuturile moi sau structurile periarticulare cum ar fi bursele, tendoanele şi fasciile. Majoritatea se manifestă ca durere acută localizată (bursită), sau durere difuză cronică (sindromul fibromialgiei).

UMĂR DUREROS

Umărul dureros afectează aproximativ 20% din populaţia adultă la un moment dat în cursul vieţii şi este un motiv obişnuit de prezentare la consult medical. Este cea mai frecventă acuză musculoscheletică la persoanele în vârstă de peste 40 ani. Aşa cum este evidenţiat de cauzele multiple ale durerii de umăr (Tabel 90-1), clinicianul trebuie să înţeleagă anatomia articulaţiei umărului şi să recunoască o posibilă durere cu altă localizare iradiată la nivelul umărului. Durerea poate fi iradiată din regiunea cervicală (spondiloză), regiunea intratoracică (tumoră Pancoast sau infarct miocardic), sau din regiunea intraabdominală (afecţiune colecistică). Majoritatea afecţiunilor umărului pot fi diagnosticate pe baza unei anamneze detaliate şi a unui examen fizic atent.

BURSITA

Bursele sunt cavităţi saculare mărginite de sinovială, pline cu lichid, localizate între tendoane, muşchi şi os (Fig. 78-1). Bursita are numeroase cauze dar suprasolicitarea şi efortul sunt frecvent implicate; guta şi infecţia pot, de asemenea, produce bursită acută. Bursele afectate în mod obişnuit includ bursa subdeltoidiană, olecraniană, trohanteriană, iliopsoasului, ischiatică, anserină, prepatelară achiliană şi retrocalcaneană.

SINDROMUL DE TUNEL CARPIAN

Sindromul de tunel carpian, "încarcerarea" nervului median, este cea mai frecventă neuropatie compresivă. Simptomele includ dureri cu caracter de arsură şi furnicături la nivelul feţei palmare a primelor trei degete ale mâinii şi, ocazional, în jumătatea radială a celui de al patrulea deget (Fig. 90-1). Aceste simptome apar adesea în cursul nopţii şi sunt ameliorate de scuturarea mâinii. Pot apare slăbiciunea şi atrofia muşchilor eminenţei tenare. Câteva afecţiuni sunt asociate cu sindromul de tunel carpian, ca de exemplu artrita reumatoidă, guta, amiloidoza şi traumatismele, dar deseori nu poate fi identificată o cauză evidentă.

TABELUL 90-1 Diagnosticul diferenţial al umărului dureros

Periarticular
Bursita (subdeltoidiană)
Tendinita calcifiantă
Ruptura capsulei rotatorilor
Tendinita bicipitală
Artrita acromioclaviculară
Fibromialgia
Sindromul "încălecării"
Artropatia amiloidică
Polimialgia reumatică
Glenohumeral
Capsulita adezivă
Osteoartrita
Umărul Milwaukee
Dislocare/subluxaţie
Infecţie
Neoplazie
Artrită inflamatorie
Osteonecroză
Iradiere
Compresia rădăcinii nervoase cervicale
Nevrită brahială
Distrofie simpatică reflexă
Sindrom de defileu toracic
Afecţiuni colecistice
Abces subfrenic
Infarct miocardic

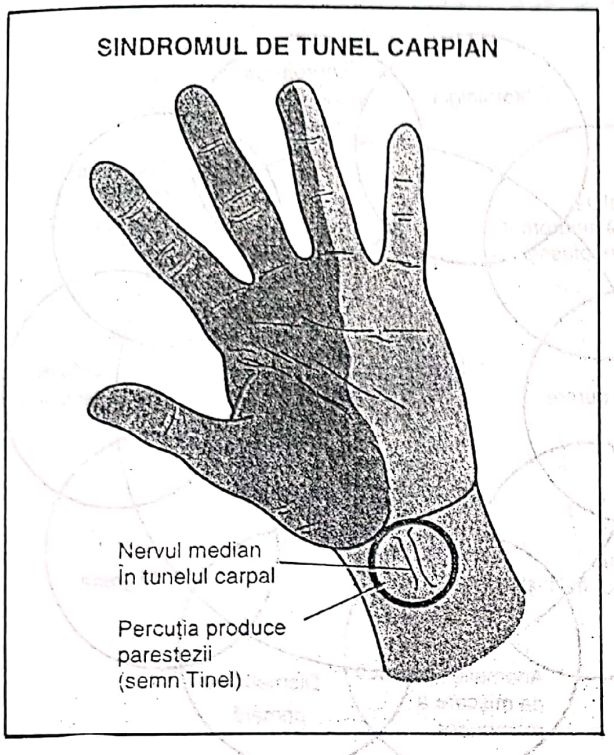


Figura 90-1

Distribuția durerii şi/sau parestezilor (zona umbrită) în cazul compresiei nervului median prin tumefierea pumnului (tunel carpian). (După Arnett FC: Rheumatoid arthritis. În Bennett JC, Plum F [ed]: Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 1462.)

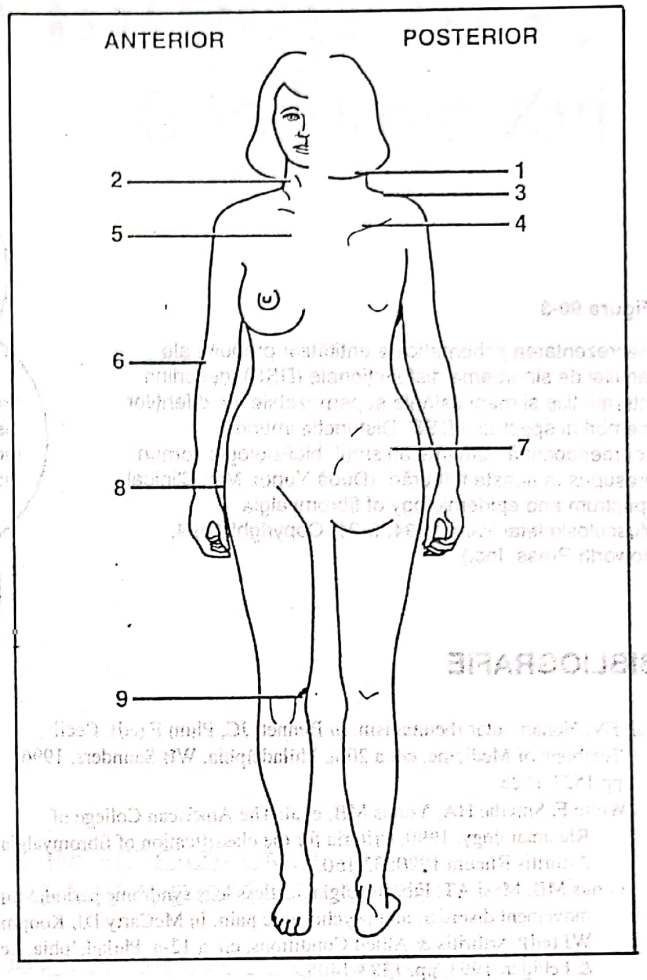


Figura 90-2

Localizarea sediilor celor nouă puncte dureroase bilaterale pentru criteriile American College of Rheumatology de clasificare a fibromialgiei. 1-inserţiile muşchiului suboccipital; 2-cervical, la proiecţia anterioară a spaţiilor intertransverse C5-C7; 3-trapez, la mijlocul marginii superioare; 4-supraspinos, la origine, deasupra spinei scapulei, lângă marginea medială; 5-coasta a doua, la joncţiunea costocondrală; 6-epicondilul lateral la 2 cm distal de epicondil; 7-gluteal, în cadranul superoextern al fesei; 8- marele trohanter, imediat posterior de proeminenţa trohanteriană; 9-genunchi, la nivelul grăsimii mediale, proximal de linia articulară (după Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. In Mc Carty DJ, Koopman WJ [ed.]: Arthritis & Allied Conditions, ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993. p. 1387.)

FIBROMIALGIA

Fibromialgia, denumită anterior fibrozită, este un sindrom caracterizat prin durere cronică difuză cu puncte sensibile caracteristice (Fig. 90-2) având localizări multiple; astfel, intră cel puţin 11 până la 18 sedii specifice în criteriile Universităţii Americane de Reumatologie (American College of Rheumatology). Sindromul apare predominant (80-90%) la femei de vârstă fertilă; prevalenţa sa în populaţia generală se poate ridica la 5%. Principalele acuze sunt durerea musculoscheletică difuză, redoarea şi fatigabilitatea. Tulburarea somnului, cu toate că nu este un simptom obişnuit de debut, este o manifestare frecventă. Pacienţii se trezesc cu senzaţie de oboseală; aceasta a fost explicată prin anomaliile stadiului 4 (fără mişcări oculare rapide [non-REM]) al somnului. Singura anomalie identificată la examenul fizic este prezenţa a numeroase puncte sensibile; acestea sunt evidenţiate prin palparea fermă cu policele.

Condiţiile clinice frecvent asociate cu fibromialgia sunt prolapsul de valvă mitrală şi sindromul intestinului iritabil. Fibromialgia are multe caracteristici clinice similare sindromului de oboseală cronică. Sindromul de oboseală cronică, sindromul durerii miofasciale şi fibromialgia aparţin probabil unui spectru de sindroame cu manifestări superpozabile (Fig. 90-3). Totuşi, relaţiile exacte dintre aceste trei condiţii clinice frecvente rămân a fi determinate, diagnosticul fibromialgiei este un diagnostic clinic care este stabilit după excluderea altor numeroase cauze de dureri difuze şi fatigabilitate.

Informarea pacientului trebuie să sublinieze natura benignă, nedeformantă a sindromului şi lipsa sa de progresie către invaliditate totală. Clinicianul trebuie să încurajeze pacienţii în scopul de a-şi ameliora nivelul formei fizice, a-şi minimaliza stress-ul şi de a adopta obiceiul unui somn profund. Medicamentele care ajută restaurarea somnului normal sunt amitriptilina şi ciclobenzaprina, administrate seara, la culcare. Alte antidepresive triciclice mai pot fi utilizate, dar nu au fost confirmate încă prin studii clinice controlate. Narcoticele şi corticosteroizii sunt contraindicate.

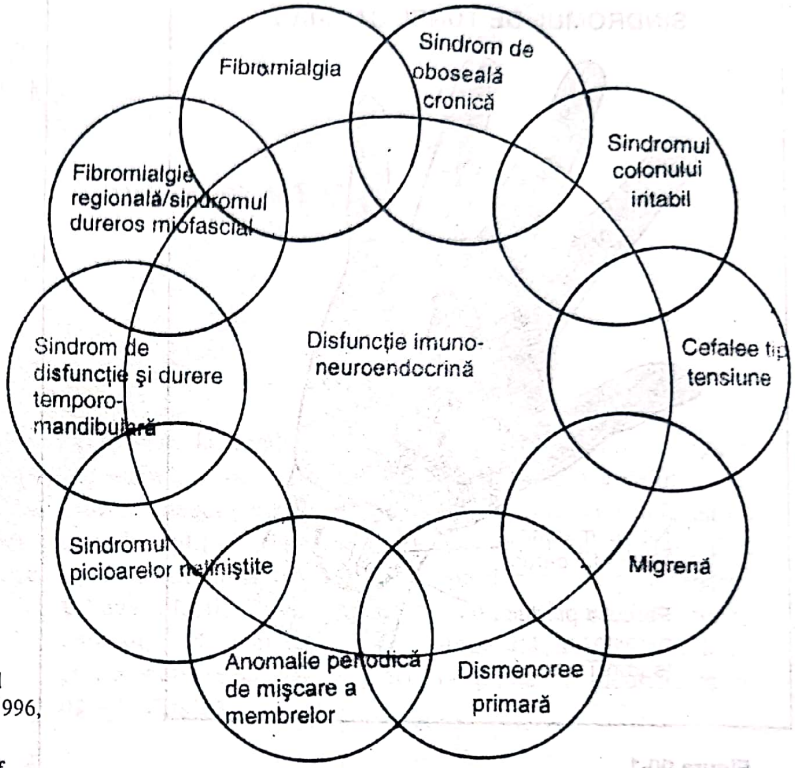


Figura 90-3

Reprezentarea schematică a entităților propuse ale familiei de sindroame disfuncționale (DSS), descriind interrelațiile şi manifestările superpozabile ale diferiților membri ai spectrului DSS. Disfuncția imuno-neuroendocrină este mecanismul biofiziologic comun presupus în aceste tulburări. (După Yunus MB: Clinical spectrum and epidemiology of fibromyalgia. J Musculoskeletal Pain, 1994; 5-21. Copyright 1994, Howorth Press, Inc.)

BIBLIOGRAFIE

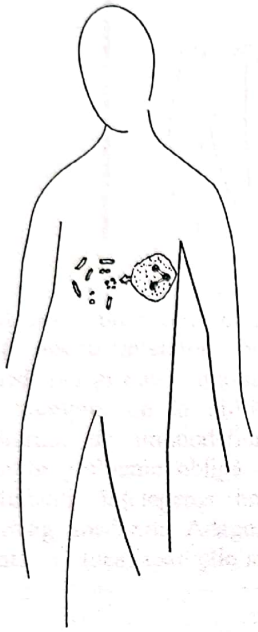
Ball EV: Nonarticular rheumatism. *In* Bennett JC, Plum F (ed): Cecil Textbook of Medicine, ed. a 20-a, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1527-1528.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al: The American College of Rheumatology, 1990, Criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990; 33:160.

Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, restless legs syndrome periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. In McCarty DJ, Koopman WJ (ed): Arthritis & Allied Conditions, ed. a 12-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 1383-1405.

Bolile infecţioase

Secţiunea XIII



91

Microorganisme care infectează omul

Dintre bolile care afectează omul, majoritatea celor curabile şi prevenibile sunt cauzate de agenţi infecţioşi. Bolile infecţioase ce captează atenţia medicilor şi publicului survin doar din când în când - de exemplu, de la sifilis la tuberculoză şi la SIDA (sindromul de imunodeficienţă dobândită) dar expunerea la aceste probleme obligă la o preocupare continuă. Pentru studenţi, înţelegerea bolilor infecţioase oferă incursiuni în întreaga medicină. Adagiul lui Osler (actualizat) rămâne relevant: Cel (cea) care ştie sifilis (SIDA) ştie medicină".

VIRUSURI

Virusurile produc o largă varietate de boli clinice. Un virus constă dintr-un acid nucleic fie ARN fie ADN (rareori ambele) în interiorul unei nucleocapside proteice. Nucleocapsida poate fi acoperită de o anvelopă compusă din glicoproteine şi lipide. Genele virale pot coda doar pentru un număr limitat de proteine, iar virusurile nu posedă nici un aparat metabolic. Ele sunt total dependente de celula gazdă pentru sinteza proteinelor şi replicare şi, ca atare, sunt paraziţi obligaţi intracelulari. Unele virusuri sunt dependente de alte virusuri pentru a produce infecţia. Astfel este cazul agentului **delta**, care produce boala doar în prezenţa infecţiei cu virusul hepatitic B. Toate trebuie să se ataşeze de receptorii celulei gazdă şi reuşesc să penetreze intracelular prin intermediul unor mecanisme derivate ale celulei gazdă, incluzând endocitoza mediată prin receptori, fuziunea şi pinocitoza.

Odată devenit intracelular, virusul se dezbracă, permiţând propriului acid nucleic să folosească echipamentul celulei gazdă pentru reproducere (infecţie productivă) sau să se integreze în celula gazdă (infecţie latentă).

Unele virusuri, cum este virusul gripal, produc boala prin liza celulelor infectate. Altele, cum este virusul hepatita B, nu produc direct distrucţie celulară dar pot induce implicarea reacţiilor imune ale gazdei în patogenia bolii.

În sfârşit, altele, cum este virusul limfotropic Tuman tip 1 (HTLV- 1) promovează transformarea neoplazică a celulelor infectate.

Virusurile au dezvoltat mecanisme numeroase de a scăpa mecanismelor de apărare ale gazdei. Multiplicându-se în celulele gazdei, virusurile pot evita anticorpii neutralizanţi şi alte componente de apărare extracelulare ale gazdei. Unele virusuri se pot răspândi la celulele neinfectate prin punţi intercelulare. Anumite virusuri, în special din grupul herpes, sunt capabile de persistenţă fără multiplicare într-o formă inactivă metabolic, pentru o lungă perioadă, în celulele gazdă (latentă) Virusul gripal este capabil de o largă rearanjare genetică, rezultând în modificări semnificative în structura antigenelor de suprafaţă. Aceasta va permite tulpinilor noi să evite reacţiile anticorpilor gazdei orientate contra vechilor tulpini.

Unele virusuri, după omorârea celulei gazdă ce le-a reprodus, pot purta unele antigene de origine celulară ale gazdei, dovedind un alt mecanism de evitare a apărării gazdei.

CHLAMYDIILE

Chlamydiile sunt de asemeni paraziţi obligator intracelulari, dar spre deosebire de virusuri, ele conţin întotdeauna ambii acizi (ARN şi ADN), se divid prin fisiune binară (mai degrabă decât prin asamblare) , pot sintetiza proteine şi conţin ribozomi. Ele nu pot sintetiza ATP ,astfel că depind de energia celulei gazdă pentru a supravieţui. Cele trei specii de chlamyddii cunoscute că pot îmbolnăvi omul sunt *chlamydia trachomatis, chlamydia psittaci şi agentul TWAR, clamydia pneumoniae*.

Chlamydia trachomatis produce trachomul, cauza majoră de orbire în ţările în curs de dezvoltare şi o varietate de tulburări genitourinare transmise sexual, inclusiv uretrite, salpingite şi limfogranulomul venerian. *Chlamydia psittaci* produce o boală infecţioasă comună la păsări, ce poate produce la om o îmbolnăvire sistemică severă cu manifestări predominant pulmonare. Agentul TWAR este o cauză de penumonie recent descrisă. Chlamydiile sunt sensibile la Tetracicline şi eritromicină.

RICKETTSIILE

Rickettsiile sunt de asemeni organisme bacteriene mici, care ca şi chlamydiile, sunt parazite obligatorii intracelulare.

Rickettsiile sunt patogene primar la animale, care produc boala la om, în general, prin intermediul înţepăturii unei insecte vectoare - cum sunt căpuşele, puricii, păduchii şi moliile. Organismele infectează specific celulele endoteliale vasculare. Cu excepţia febrei Q, erupţia prin vasculită este manifestarea predominantă a acestor îmbolnăviri deseori febrile şi invalidante.

Aceste organisme sunt sensibile la Tetracicline şi cloramfenicol.

MYCOPLASME

Mycoplasmele sunt cele mai mici organisme ce trăiesc libere. În contrast cu virusurile, chlamidyiile şi rickettsiile, mycoplasmele pot creşte pe medii acelulare şi produc îmbolnăviri fără a penetra intracelular. Ca şi alte bacterii, aceste organisme posedă o membrană dar, spre deosebire de celelalte bacterii, nu au perete celular rigid. Astfel, antibioticele active prin acţiunea asupra peretelui rigid sunt ineficiente asupra mycoplasmelor. La om sunt 4 specii majore patogene de mycoplasme. *Mycoplasma pneumoniae* produce faringite şi pneumonii în timp *ce Mycoplasma hominis* şi *Ureaplasma urealyticum* sunt agenţii unor boli genitourinare. *Mycoplasma fermentans* este o cauză posibilă de boala sistemică la omul normal şi poate fi de asemeni un patogen oportunist la persoane cu SIDA. Mycoplasmele sunt sensibile la eritromicină sau tetraciclină sau la ambele.

BACTERIILE

Bacteriile sunt un grup deosebit de variat, capabile în general de creştere extracelulară, deşi unele produc îmbolnăviri ca paraziţi intracelulari. Există numeroase căi de a clasifica bacteriile, incluzând morfologia, abilitatea de a fixa anumiţi coloraţi, creşterea în diferite condiţii fizice, abilitatea de a metaboliza diferite substraturi şi sensibilitatea la antibiotice. Deşi în laboratoarele bacteriologice clinice pentru identificarea bacteriilor sunt folosite combinaţiile acestor metode, apartenenţa la clasificarea taxonomică se stabileşte prin homologia ADN.

Spirochetele

Spirochetele sunt organisme subţiri, mobile, spiralate, care nu pot fi observate la microscop decât prin impregnare argentică sau în ultra microscopie (lumină laterală în câmp întunecat). Multe dintre aceste organisme nu pot încă fi cultivate pe medii artificiale sau în culturi de celule. La om sunt patogene 4 genuri de spirochete. Speciile de *Treponema* includ agenţii sifilisului şi ai bolilor endemice nonveneriene, asemănătoare sifilisului (pian, pinta şi bejel). Bolile cauzate de aceste organisme sunt cronice şi se caracterizează printr-o lungă perioadă de latenţă în organismul gazdă. Penicilinele sunt active asupra *Treponemelor*.

Speciile de *Leptospira* sunt agenţi cauzatori ai leptospirozelor, îmbolnăviri febrile acute sau subacut cu manifestări de meningite aseptice, icter, şi (rareori) insuficienţă renală. Speciile de *Borrelia* sunt spirochete transmise prin vectori, cauzatoare ale bolii Lyme (vezi Cap.95) şi febrei recurente. Pe durata perioadelor afebrile ale febrei recurente, aceste organisme supravieţuiesc intracelular şi reapar în circulaţie cu antigene celulare de suprafaţă modificate. Aceste modificări permit bacteriei să scape reacţiilor imune ale gazdei şi să producă reapariţia febrei şi bacteriemie recurenţială. *Spirilium minus* este unul dintre agenţii etiologici ai febrei muşcăturii de şobolan.

Bacteriile anaerobe

Anaerobii sunt organisme care nu pot să crească în atmosferă de oxigen. Unele sunt omorâte la concentraţii mici de oxigen, în timp ce altele sunt relativ aerotolerante. Ca regulă generală, anaerobii patogeni pentru om nu sunt la fel de sensibili la oxigen ca cei nepatogeni. Bacteriile anaerobe sunt primar comensale. Ele colonizează pielea, intestinul şi suprafeţele mucoase ale tuturor persoanelor sănătoase.

Într-adevăr, prezenţa anaerobilor poate inhiba colonizarea intestinului de către bacteriile virulente, potenţial patogene. Infecţiile anaerobe survin în general în 2 circumstanţe.

1. Contaminarea unor locuri de obicei sterile, cu o încărcătură anaerobă bogată. Exemplele includ: (a) aspiraţia anaerobilor din gură în arborele traheal, producând pneumonia necrotizantă cu anaerobi; (b) peritonită şi abcese intraabdominale consecutiv perforaţiei intestinale; (c) fasciite şi osteomielite urmând infecţiilor odontogene sau a chirurgiei gurii; (d) unele forme de afecţiuni inflamatorii pelviene.
2. Infecţii ale ţesuturilor cu potenţial redox scăzut, consecinţă a unor ischemii de cauză vasculară. Exemplele includ: (a) infecţiile piciorului la pacienţii diabetici, la care afectarea vasculară poate produce o oxigenare tisulară săracă; şi (b) infecţiile leziunilor de presiune (escare) în care flora anaerobă fecală se grefează pe ţesuturile a căror alimentare vasculară este compromisă prin presiune.

Patogenia infecţiilor anaerobe - alimentate de o floră complexă, determină infecţii polimicrobiene. Astfel, demonstrarea unui anaerob într-un loc infectat, implică în general prezenţa şi a altora. Deseori, organisme facultativ aerobe (adică organisme capabile de creştere aerobă şi anaerobă) coexistă cu anaerobi. Unii anaerobi - cum este *Clostridium,* produc toxine ce determină îmbolnăviri sistemice destul de bine definite- ca intoxicaţii alimentare, tetanos şi botulism. Alte toxine joacă rol în infecţiile ţesuturile moi - celulite, fasciite şi gangrene gazoase (necroza musculară) produse ocazional de specii de *Clostridium. Bacteroides fragilis,* cel mai numeros patogen bacterian în flora normală a colonului, are o capsulă polizaharidică care inhibă fagocitoza şi promovează formarea de abcese. Cheile de diagnostic a prezenţei unei infecţii anaerobe includ (1) un miros greu (diagnosticul unei pneumonii anaerobe poate fi pus uneori odată cu intrarea în camera bolnavului); (2) prezenţa de gaz ce poate fi vizualizat radiografic sau se manifestă prin crepitaţii la examinare (totuşi nu toate bacteriile formatoare de gaz sunt anaerobe) şi (3) prezenţa unei flore mixte gram (+) şi gram (-) pe un frotiu colorat Gram din exudat purulent, în special când culturile în mediul aerob sunt sărace sau necrescute. Majoritatea anaerobilor patogeni sunt sensibili la Penicilină. Excepţii sunt tulpinile de *Bacteroides fragilis* (obişnuit sensibile la metronidazol, clindamicin sau ampicilin - subactam) şi *Clostridium difficile* care este aproape întotdeauna sensibil la metronidazol şi vancomicină. Tulpini de *Fusabacterium* pot fi, de asemeni, relativ rezistente la penicilină. Ca regulă generală, infecţiile produse de anaerobi originari din surse supradiafragmatice sunt mai des sensibile la penicilină, în timp ce infecţiile subdiafragmatice sunt mai des cauzate de organisme rezistente la penicilină, mai ales *Bacteroides fragilis.*

Bacteriile gram negative

Peretele rigid al acestor bacterii, ce apar rar pe frotiurile colorate gram, conţin lipopolizaharide, un puternic inductor de febră şi de mediatori asociaţi ai şocului septic, cum este tumor necrosis factor (TNF). Aceste organisme produc o varietate largă de îmbolnăviri. Bacteriile gram negative sunt cauzele cele mai frecvente ale cistitelor şi pielonefritelor. Organismele din speciile de *Haemophilus* sunt patogeni comuni ai tractului respirator, producând otite medii, sinuzite, traheobronşite şi pneumonii. Infecţiile tractului respirator inferior produse de aceste organisme sunt deosebit de comune la adulţii cu afecţiuni pulmonare obstructive cronice. *Haemophilus* este de asemeni o cauză importantă de meningite mai ales la copii. Exceptând speciile de *Haemophilus* bacteriile gram negative sunt cauze neobişnuite pentru pneumoniile comunitare (dobândite extraspitalicesc) dar cauze frecvente ale pneumoniilor nosocomiale.

Cu excepţia riscului particular al infecţiei cu *Pseudomonos* la toxicomanii de administrare intravenoasă, organismele gram - negative sunt cauze rare ale endocarditelor pe valve cardiace naturale, dar ocazional infectează valvele prostatice. Enterobacteriaceele includ *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Salmonella, Shigella* şi *Proteus*. Aceştia sunt specii vaste gram - negative. Exceptând prezenţa ocazională a unor spaţii clare în jurul unor *Klebsielle* (reprezentând capsule mari) aceste organisme nu se disting cu uşurinţă unele de altele pe coloraţia gram. Enterobacteriaceele pot fi interpretate ca patogeni intestinali sau genito-urinari. *Salmonella,* o cauză relativ comună a enteritelor, pot infecta ocazional plăcile de aterom sau anevrismele. *Shigella* este o cauză a dizenteriei bacteriene. Speciile de *Proteus,* care desfac ureea, sunt agenţi asociaţi cu calculii coraliformi urinari.

Cocii gram-negativi care produc îmbolnăviri la om includ speciile de *Neisseria* şi de *Moraxella*. Aceşti germeni în formă de boabe de fasole sau de rinichi aşezaţi în diplo nu se disting unul de altul pe coloraţia gram. *Neisseria meningitidis* este o cauză importantă de meningite, iar *Neisseria gonorhoeae* produce gonoreea. *Moraxella catarrhalis*, parte a florei normale a gurii, este o cauză recent recunoscută a infecţiilor respiratorii inferioare.

Bacteriile gram-pozitive

Deşi aceste organisme (care se colorează în roşu închis-violet pe coloraţia gram) sunt lipsite de endotoxine, infecţiile cu bacterii gram - pozitive produc de asemeni febră şi nu pot fi deosebite uşor, pe date clinice, de infecţiile cauzate de bacteriile gram - negative.

Bacilii gram-pozitivi

Infecţiile produse de bacilii gram-pozitivi sunt relativ neobişnuite în afara unor locuri anume, specifice. Difteria este rară, dar alte corynebacterii produc infecţii la gazde imun compromise ca şi pe valve prostetice sau şunturi. Din cauză că corynebacteriile sunt colonizatori de regulă ai pielii, ele contaminează deseori hemoculturile; în cazul unor localizări corespunzătoare trebuie însă considerate ca potenţial patogene. *Lysteria monocytogenes* seamănă cu Corynebacteriile pe izolările iniţiale şi este o cauză importantă de meningită şi de bacteriemie la pacienţii cu imunitate compromisă. *Bacillus cereus* este o cauză recunoscută de toxiinfecţie alimentară. Infecţii severe cu acesta sau cu alte specii de *Bacillus* apar printre toxicomanii intravenoşi. Speciile de *Clostridium* sunt bacili gram - pozitive. Infecţiile date de Clostridium sunt discutate la anaerobi (vezi capitolul anterior).

Cocii gram - pozitivi

Staphylococcus aureus este un patogen comun care produce un spectru larg de boli umane. Stafilococii pot infecta orice organ sau sistem. Ei sunt cauze obişnuite de bacteriemie şi sepsis. Organismul colonizează deseori vestibulul nazal, mai ales la diabeticii trataţi cu insulină, hemodializaţi şi toxicomani i.v. Aceste persoane au şi o frecvenţă mai mare de infecţii cu acest organism. Personalul spitalicesc colonizat cu *S. aureus* este de asemeni responsabil pentru epidemiile de boli stafilococice din spitale.

Protejaţi de obicei de o capsulă polizaharidică antifagocitară, stafilococii mai posedă catalaze, care inactivează peroxidul de hidrogen - un mediator al omorârii germenilor de către neutrofile. Stafilococii tind să formeze abcese; pH scăzut din cavitatea abcesului limitează de asemeni eficienţa celulelor de apărare ale gazdei. Stafilococii elaborează diverse toxine care mediază anumite manifestări ale bolii. O enterotoxină stafilococică este responsabilă de toxiinfecţii alimentare stafilococice. Toxinele stafilococice mediază de asemeni sindromul pielii opărite şi manifestările multi - sistemice ale sindromului şocului toxic. Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilinaze şi unii rezistă foarte bine şi la analogii de penicilină rezistenţi la penicilinază. Vancomicina este activă aproape pe toate tulpinile. Unii stafilococii sunt "toleranţi" la antibioticele active pe peretele bacterian - cum sunt penicilinele sau vancomicina; aceşti stafilococi sunt inhibaţi dar nu ucişi de aceste antibiotice. Semnificaţia clinică a toleranţei nu este certă. Alţi stafilococi se disting de *S. aureus* în primul rând prin inabilitatea lor de a produce coagulază. Unii dintre aceşti stafilococi coagulază-negativi produc infecţii urinare *(Staphylococcus saprophyticus)*

Un altul, *Staphylococcus epidermidis* este parte a florei normale a pielii şi o cauză din ce în ce mai importantă de infecţie pe corpi străini - ca valvele cardiace prostetice, şunturi ventriculo - atriale şi cateterele intravasculare.

Ca şi *Corynebacterium , S. epiderdimdis*, poate fi un contaminant al hemoculturilor, dar în localizări favorabile poate fi considerat un potenţial patogen. *S. Saprophyticus* este sensibil la o varietate de antibiotice folosite în tratamentul infecţiilor urinare; S. epidermidis este deseori rezistent la majoritatea antibioticelor dar este sensibil la vancomicină.

Streptococii sunt clasificaţi în grupuri după prezenţa unor carbohidraţi capsulari, serologic distincţi (tipare Lancefield) Streptococii din grupul A produc infecţii cutanate si faringite. Aceste organisme sunt asociate de asemeni cu dezordini imunologic mediate, poststreptococice - glomerulonefrita şi febra reumatică acută.

Streptococii din grupul D includ enterococii, care sunt unici printre streptococi prin rezistenţa lor uniformă la

penicilină. Au apărut recent tulpini de enterococi rezistenți și la vancomicină; infecțiile cu aceste organisme multirezistente la antibiotice nu au răspuns bine la terapii corecte. Streptococii pot fi clasificați în funcție de patternul de hemoliză pe agar - sânge; alfa pentru hemoliza incompletă (producând o culoare verde a mediului), beta pentru hemoliza completă și gama pentru tulpinile nehemolitice. Majoritatea tulpinilor din grupurile Lancefield sunt beta - hemolitice. O tulpină alfa hemolitică importantă este *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus), cauza cea mai obișnuită a pneumoniei bacteriene și cauză importantă de meningite și otite medii. Un grup heterogen de streptococi, deseori desemnați impropriu ca streptococi viridans (demonstrează hemoliză alfa sau gama) include specii diferite de streptococi obișnuiți în flora gurii și intestinului și cauze importante ale endocarditelor bacteriene, abceselor și infecțiilor odontogene.

Mycobacteriile

Mycobacteriile sunt un grup de bacili care se colorează slab gram pozitiv. Aceste organisme sunt bogate în lipide și se recunosc în probele de țesut prin capacitatea lor de a reține culoarea după spălarea cu acid - alcool (acid-alcool rezistenți). Aceste organisme cresc în general lent (unele necesită până la 6 săptămâni pentru a-și demonstra prezența pe mediile solide) și sunt aerobe obligatorii. Produc în general infecții cronice și reușesc să supraviețuiască ani ca paraziți intracelulari ai fagocitelor mononucleare. Unele scapă mecanismelor ucigașe intracelulare prin blocarea fuziunii fagosomi/lizozomi sau prin disruperea fagosomilor. Aproape toate provoacă la gazdă reacții de apărare mediate celular, iar exprimarea clinică a bolii poate fi corelată în mare parte cu natura răspunsului imun al gazdei. Tuberculoza este cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. Alte micobacterii - netuberculoase - pot produce îmbolnăviri asemănătoare cu aceasta. Anumite micobacterii cu creștere rapidă produc infecții consecutive unor operații de implant de proteze și *Mycobacterium avium complex* (MAC) este o cauză importantă de infecție diseminată la pacienți cu SIDA. Infecțiile cu MAC sunt deseori rezistente la preparatele obișnuit folosite pentru tratamentul tuberculozei, dar în general răspund la o terapie combinată incluzând clarithromycin sau azithromycin cu etambutol (vezi cap.108). Lepra este o boală micobacteriană a pielii și nervilor periferici produsă de necultivabila *Mycobacterium leprae*.

Actinomycetale

Nocardia și *Actinomyces* sunt bacterii filamentoase slab gram pozitive. *Nocardia* este acid - alcoolo rezistentă și aerobă. *Actinomyces* este anaerobă și nu reține culoarea la tratarea cu alcool - acid. *Actinomyces* colonizează gura, intestinul și vaginul și produce osteomielite și abcese cervico-faciale, pneumonii cu empiem și abcese intraabdominale și pelviene, ultimele asociate adesea cu folosirea dispozitivelor contaceptive intrauterine. *Nocardia* produce cel mai frecvent pneumonii și abcese cerebrale. Aproximativ jumătate din pacienții cu infecții cu Nocardia au un fond de deprimare a imunității mediate celular.

Infecțiile cu oricare dintre aceste organisme necesită tratament de lungă durată *Actinomyces* este relativ sensibilă la majoritatea antibioticelor; penicilina este tratamentul de elecție. Infecțiile cu *Nocardia* sunt tratate cel maia bine cu doze mari de sulfamide.

FUNGII

Fungii sunt mai mari decât bacteriile. Spre deosebire de acestea, fungii au un perete celular rigid ce conține chitină și polizacharide. Ele cresc și se înmulțesc prin înmugurire, prin alungirea formelor hifale și/sau prin formare de spori. Exceptând Candida și speciile înrudite, fungii sunt rareori vizibili pe colorația gram dar pot fi colorați prin colorația argentică cu methenamină (Gomory) sau cu alb-calcofluor. Rezistă de asemeni la hidroxidul de potasiu și pot fi deseori vizualizate pe preparatele umede de raclaj sau secreții la care s-au adăugat câteva picături din soluția 10% de hidroxid de potasiu. Fungii rezistă la acțiunea antibioticelor folosite în tratamentul infecțiilor bacteriene și trebuiesc tratate cu preparate active asupra peretelui lor rigid neobișnuit. Majoritatea fungilor pot exista în forme de drojdie - celule rotunde sau ovalare ce se pot reproduce prin înmugurire - și în formă de hife - un complex de structuri tubulare - ce cresc prin alungire sau ramificare.

Speciile de *Candida* sunt drojdii ovalare ce colonizează deseori gura, tractul gastrointestinal și vagina persoanelor sănătoase. Ele pot produce boala prin creșterea excesivă și/sau invazie. Stomatita cu Candida (Muguet sau Mărgăritărel) apare deseori la indivizi ce au primit terapie antibiotică sau corticoidă sau care au deprimată imunitatea mediată celular. Vulvo- vaginitele date de *Candida* pot apare în aceleași condiții dar pot fi întâlnite și la femeile cu diabet zaharat sau fără nici un factor predispozant aparent. *Candida* mai poate coloniza și infecta tractul urinar, mai ales în prezența unor catetere urinare a demeure. Ocazional, speciile de *Candida* pot să reușească penetrarea în circulație și să producă sepsis. Aceasta poate apare în stările de neutropenie după chemoterapie- în care poarta de intrare este tractul gasto -intestinal, sau la pacienții hrăniți parenteral, la care sursa de infecție este cateterul venos.

Candidoza mucoaselor poate fi tratată cu derivați de imidazoli fie local (clotrimazol) fie sistemic (fluconazol); Candidozele sistemice se tratează în general cu amphotericină B.

Histoplasma capsulatum este un fung endemic în Ohio și valea râului Mississippi, care produce un sindrom moderat febril la majoritatea pacienților și o pneumonie autolimitantă la alții. Ocazional, pacienții dezvoltă boli sistemice cu potențial letal. Unii pacienți cu boli pulmonare cronice pot dezvolta pneumonii cronice cu acest fung. Boala sistemică sau progresivă se tratează cu amfotericină B ; în unele cazuri ar mai putea fi eficient și itraconazolul.

Coccidioides immitis este endemic în SUA și, ca și *H-capsulatum* produce o infecție respiratorie autolimitantă sau pneumonie la majoritatea persoanelor infectate. Persoanele imuno-compromise sunt cel mai expuse riscului de a dezvolta infecții diseminate sistemic, letale. Pentru tratamentul bolii extrapulmonare sau progresive se folosesc Fluconazol sau amphotericina B.

Cryptococcus neoformans este un fung cu o capsulă

TABELUL 91-1 Câteva boli produse de protozoare la om

Protozoarul	Boala clinică	Transmitere	Diagnostic
Plasmodium	Malaria : febră, hemoliză	Ţânţari, transfuzii	Frotiu de sânge periferic
Babesia microti	Febră, hemoliză	Căpuşi, transfuzii	Frotiu de sânge periferic.
Thrichomonas vaginalis	Vaginită	Contact sexual	Frotiu secreţie vaginală
Toxoplasma gondii (*)	Febră, adenopatie; la pacienţi cu imunitate compromisă- eucefalite, abcese cerebrale.	Carne crudă, dejecte de pisică.	Serologie şi biopsie tisulară.
Pneumocistis carinii (†)*	Pneumonii la cei cu imunitate compromisă	Respirator (?) (‡)	Biopsie pulmonară Lavaj bronşic
Entamoeba histololitica	Enterocolite, abces hepatic	Fecal - orală	Exam. coprologic, serologie
Giardia, lamblia	Diaree, malabsorbţie	Fecal - orală	Exam. coprologic, aspirat din intestinul subţire.
Cryptosporidium (*)	Diaree	Fecal - orală (?)	Flotaţie în mediu zahăr. Frotiu din fecale coloraţie acidă, biopsie
Isospora belii (*)	Diaree, malabsorbţie	Fecal - orală (?)	Preparat umed sau coloraţie acidă din fecale
Microsporidium (*)	Diaree, malabsorbţie, diseminare	Fecal - orală(?)	Biopsie de intestin subţire . Electrono - microscopie

(*) = Clasificat morfologic ca protozoar, genetic, aparţine fungilor.
(†) = Patogeni oportunişti importanţi la personal cu SIDA (vezi Cap.108)
(‡) = Infecţia primară este presupus aerogenă dar boala clinică rezultă de obicei prin multiplicarea germenilor rezidenţi la persoane imuno-compromise. Izolarea respiratorie nu este indicată.

mare polizaharidică. Produce o pneumonie autolimitantă sau cronică, dar cea mai frecventă manifestare clinică a infecţiei cu acest fung este meningita cronică. Deşi pacienţii cu deprecierea imunităţii mediate celular sunt expuşi la riscul de meningită cu cryptococcus, unii pacienţi cu acest sindrom nu prezintă imunodeficienţe identificabile. Tratamentul este cu amfotericină B combinată cu flucitozină. Terapia prelungită cu fluconazol este eficientă pentru prevenirea recăderilor la bolnavii cu SIDA.

Blastomyces dermatidis este un fung de asemeni endemic în Ohio şi valea râului Mississipi. Infecţia pulmonară autolimitantă este urmată rareori de boala sistemică. Afecţiunea cutanată este cea mai comună, dar la fel de bine pot fi afectate şi oasele şi tractul urogenital. Amfotericina B este folosită în tratamentul bolii sistemice.

Aspergillus este o micetă ce produce la om diferite forme chimice de boală. Aspergiloza acută bronhopulmonară este o manifestare de hipersensibilizare mediată prin IgE la colonizarea tractului respirator cu *Aspergillus*. Produce wheezing (raluri sibilante) şi infiltrate pulmonare fugace la pacienţii cu astm. Ocazional, *Aspergillus* va coloniza o cavitate pulmonară preexistentă producând un *micetom* sau tumoră fungică. Cea mai serioasă complicaţie a unei astfel de infecţii este hemoptizia. Aspergilosa invazivă apare rareori ca o afecţiune cronică pe gazde moderat imun compromise, dar mai des este cauza unor pneumonii acute severe, cu risc letal la pacienţi cu neutropenie sau la primitorii de organe de transplant. Amfotericina B este tratamentul de elecţie pentru aspergiloza invazivă.

Zigomicetele (Mucorale) sunt cu micete hife în formă de panglică ce produc îmbolnăviri la pacienţi cu diabet zaharat necontrolat sau cu boli maligne de sânge şi primitori de organe de transplant. Boala invazivă a palatului şi sinusurilor nazale, ce se poate extinde endocranian, este forma cea mai frecventă, dar la fel de bine pot fi întâlnite şi pneumonii. Aceste infecţii sunt tratate în general cu excizii chirurgicale şi amfotericină B.

PROTOZOARELE

Organismele protozoare patogene prezentate în Tabelul 91-1 sunt, toate, cauze importante de boală în SUA. Infecţiile cauzate de aceste organisme sunt diagnosticate după cum este indicat în tabel şi sunt discutate în capitolele orientate pe bolile reprezentative.

HELMINŢII

Bolile date de helminţi sunt printre cele mai prevalente boli în ţările în curs de dezvoltare dar sunt cauze neobişnuite în America de Nord. În contrast cu patogenii discutaţi anterior, helminţii sunt paraziţi multicelulari. Bolile helmintice contractate în SUA includ ascaridioza (maldigestie, obstrucţie), viermii cu cârlig (agăţători) (hemoragii intestinale) enterobioze (oxiuri, prurit anal) şi strongiloidoza (gastroenterite, diseminare la gazde imun - compromise). Este important de recunoscut riscul altor boli helmintice la călătorii întorşi din regiuni endemice (vezi Capitolul 110).

BIBLIOGRAFIE

Mandell Gl, Karchmer AW, Diana RJ, et al: Bacterial disease. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1566-1605.

Tyler KL, Fields BN: Introduction to viruses and viral diseases. *In* Mandell GL, Bennett JC, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1314-1325.

92

Mecanismele de apărare ale gazdei contra infecțiilor

Agenții infecțioși și gazdele sunt angajate într-o confruntare complexă care se desfășoară filogenetic. Mecanismele patogene și evazive ale germenilor sunt contracarate de mecanisme de apărare ale gazdei nespecifice și imune, multiple și desfășurate.

În unele cazuri "câștigă" agentul patogen cu - distrugerea gazdei; în altele mecanismele de reacție imună reușesc eradicarea parazitului. Deseori se ajunge la un echilibru ce caracterizează infecția latentă; patogeni capabili de o fază latentă au capacitatea de a se reactiva cu îmbătrânirea pacientului sau când reacția imună se deteriorează în urma unor boli supraadăugate.

Câteva afirmații generale permit înțelegerea rolului componentelor sistemului de apărare al gazdei ca reacție la infecție. Pielea și mucoasele reprezintă interfața primară cu lumea exterioară și flora ei bacteriană. În aceste locuri, se opun dezvoltării unei infecții invazive barierele anatomice, răspunsul inflamator nespecific, IgA secretor, produsele celulelor efectoare și flora microbiană normală. Neutrofilele sunt celulele efectoare principale în apărarea contra infecției cu organisme aparținând florei microbiene normale, ca Enterobacteriaceele, *Staphylococcus aureus, Candida* și *Aspergillus*. Odată depășite barierele locale, răspunsul imun specific, deseori acționând în concert cu mecanismele efectoare nespecifice este chemat să controleze infecția.

Elementele răspunsului gazdei cu rol crucial în combaterea multora dintre cei mai comuni agenți infecțioși sunt cunoscute; într-adevăr, înțelegerea infecțiilor ce apar la gazdele cu imunitate compromisă (vezi Capitolul 109) ca și cercetările pe modele experimentale au precizat bazele acestor cunoștiințe. Anticorpii, care sunt un produs al conlucrării limfocitelor B, T helper și antigenului, sunt esențiali în procesul de apărare contra bacteriilor patogene încapsulate ca *Streptococcus pneumoniae* , *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* sau speciilor de *Salmonella*. Răspunsul imunocelular - specific prin limfocitele T activitate de macrofage - sunt principalul efector contra organismelor capabile să evite distrucția prin celule efectoare și să se replice intracelular. Un exemplu de astfel de organism este *Mycobacterium tuberculosis* Imunitatea antivirală este mai dificil de caracterizat și variază în funcție de agentul în cauză. Anticorpul neutralizant este suficient să perturbe ciclul vital al virusurilor cu fază extracelulară importantă (cazul rubeolei). Mecanismele protectoare operante împotriva virusurilor cu fază intracelulară de latență la gazdă - cum sunt virusurile herpetice simplex, sunt în primul rând asigurate de celulele T. În acest caz, celulele T citotoxice deseori distrug celulele gazdă infectate expunând virusul acțiunii extracelulare a factorilor neutralizanți (anticorpi , complement).

Acest capitol este organizat astfel. Întâi se discută barierele locale opuse infecției. Apoi se prezintă interacțiunea componentelor sistemului imun, urmate de discuția mecanismelor efectoare nespecifice. În final se discută apărarea contra unor infecții reprezentative. Cum s-a arătat, infecțiile pe teren imun compromis sunt prezentate în Cap. 109.

BARIERELE LOCALE LA INFECȚIE

La prevenirea bolilor infecțioase contribuie atât mecanismele de apărare nespecifică cât și specifică. Deoarece foarte puține microorganisme au capacitatea să pătrundă prin pielea intactă se probează că tegumentul și membranele mucoase constituie bariere mecanice vitale în calea infecției. Flora indigenă a acestor suprafețe în particular bacteriile anaerobe, previn colonizarea cu organisme virulente prin competiție față de nutrienți și situsurile receptoare ale celulelor gazdă și prin producerea unor factori toxici pentru alte bacterii (bacteriocine). Mediul local, în special prin pH și potențialul redox constituie o barieră în plus împotriva colonizării și infecției cu anumite organisme patogene. Aciditatea gastrică reduce numărul bacteriilor de 10 până la 10.000 de ori. Stratul normal de mucus și alte secreții ajută la eliminarea microorganismelor de la suprafața mucoaselor. Pătura mucociliară, de exemplu, transportă organismele dinspre plămâni spre exterior. În plus, substanțele antimicrobiene active, de producție locală, participă la prevenirea infecției. Factorii ce contribuie la protecția tractului urinar includ pH, descărcarea vezicii, secrețiile prostatice, hipertonicitatea medularei renale și lungimea uretrei. La nivelul vaginului, estrogenii stimulează creșterea bacteriilor acidofile care întrețin un mediu nefavorabil pentru majoritatea patogenilor. În salivă, secrții vaginale și lapte, se găsesc lactoperoxidaze, lysozyom și lactoferină cu activitate antibacteriană. IgA secretoare are un rol deosebit de important în acest context prin opsonizarea microorganismelor și blocarea capacității de aderare la mucoasă cu colonizare consecutivă.

COMPONENTELE SISTEMULUI IMUN

Principalele celule ale sistemului imun sunt limfocitele B (derivate din măduva osoasă și T - timus - dependente și mononuclearele fagocite. Ele sunt organizate ca un fond recirculant de limfocite și monocite celule medulare și țesut limfoid organizat (ganglioni limfatici, splină, plăci Peyer, timus).

Funcția primară a sistemului imun este de a distruge organismele străine și de a elimina antigenele străine fără a vătăma țesuturile gazdă.

Imunitatea este importantă și în menținerea anumitor agenți infecțioși într-o stare latentă și poate juca un rol în distrugerea celulelor infectate cu virus sau a celor transformate malign. Răspunsul imun este caracterizat prin 3 trăsături: memorie imunologică, specificitate și acțiune sistemică. Organizarea funcțională a răspunsului imun poate fi considerată în 6 trepte consecutive: întâlnirea, recunoașterea, activarea limfocitelor, desfășurarea, discriminarea și reglarea.

Întâlnirea

Microbii și antigenele solubile întâlnesc celulele prezentatoare de Antigen (APCs) în țesuturi și sunt ingerate și digerate. Monocitele, macrofagele, celulele dendritice și celulele Langerhans sunt exemple de APC. Forma fizică a antigenului și locul expunerii sau al penetrării în țesut determină tipul de APC care va acționa. Elementele particulate sunt în primul rând ingerate de fagocitele active cum sunt macrofagele; celulele dendritice pot fi esențiale pentru operarea antigenelor proteice solubile. Tractul gastrointestinal și respirator, suprafețe de contact importante ale sistemului imun cu mediul extern, posedă în regiunile submucoase celule APC bine diferențiate. Unii microbi induc mai ales un răspuns inflamator neutrofilic - fiind fagocitați și digerați de neutrofile, astfel scurtcircuitând APC tradiționale și fără să dea reacție imună detectabilă. Oricum, infecția acută produce, aproape invariabil, un răspuns în anticorpi și memorie specifică, probabil ca rezultat al prelucrării produselor bacteriene solubile. Exprimarea antigenului solubil este determinată de probabilitatea captării de către APC; o formă de antigen agregat sau un antigen legat specific de anticorp în complexe imune favorizează captarea de către APC. Consecutiv ingestiei de către APC, antigenul străin este degradat în veziculele acide și reprocesat la suprafața celulei unde, în imediata vecinătate sau prin legare de determinanții codați de complexul major de histocompabilitate clasa II (MHC) va fi accesibil limfocitelor. APC mai produc și citokine- ca interleukinele (ex. 11.1 și 11.6) care amplifică inducerea răspunsului imun.

Recunoașterea

Sistemul imun are capacitatea de a răspunde la un număr aproape infinit de antigene. Se dovedește că celulele B și celulele T utilizează mecanisme similare de a genera și exprima diversitatea necesară pentru un spectru așa de larg de antigene specifice.

Sunt recunoscute 5 clase (isotipuri) de anticorpi (Tabelul 92.1)

Un anticorp IgG1 (figura 92-1) constă în 2 lanțuri scurte (Kappa sau Lambda) și 2 lanțuri grele. Fiecare anticorp are regiuni constante, identice structural cu toți anticorpii din acea clasă și situsuri de recunoaștere a antigenului cu structură variabilă.

O moleculă de IgG.1 are 2 astfel de situsuri de legare a antigenului. Moleculele acestor situsuri de recunoaștere a antigenului recunosc structura tridimensională a unui antigen de o manieră, "cheie în broască" prin intermediul unor interacțiuni multiple, slabe, necovalente. Regiunile variabile constă în cei aproximativ 110 aminoacizi N - terminali ai fiecărui lanț. În fiecare lanț, ușor sau greu, există 3 regiuni hipervariabile, scurte - 6 regiuni hipervariabile formează situl de combinare.

Generarea diversității anticorpilor este înțeleasă la nivel molecular. Porțiunea variabilă a lanțului greu este codată prin trei gene diferite - V,D și J; există 500 - 1000 gene V diferite, 10 gene D și patru gene J. Porțiunile variabile ale lanțurilor ușoare sunt codate de genele V și J; sunt 200 gene V posibile și 6 gene J. În timpul diferențierii celulelor B, translocări somatice selectează la întâmplare genele V, D și J ale lanțului greu și genele V si J ale lanțului ușor ce vor fi transcrise în acea celulă.

TABELUL 92-1 Proprietățile imunoglobulinelor umane

	Ig G	IgA	IgM	IgD	IgE
Clasa lanțului H	γ	α	μ	δ	ε
Greutate moleculară (aproximativă)	150.000	170.000	900.000	180.000	190.000
Fixarea componentului (calea clasică)	++	0	++++	0	0
Activitate opsonizantă (de legare)	++++	++	0	0	0
Activitate reaginică	0	0	0	0	++++
Concentrații în ser (aproxim. mg/dL)	1500	150-350	100-150	2	2
Timp 1/2 în ser (zile)	23	6	5	3	2,5
Funcții majore	Răspuns rapel; opsonizare; imunitatea transplacentară.	Imunitate secretorie.	Răspuns primar; fixare de complement	?	Alergie; imunitate antihelmintică.

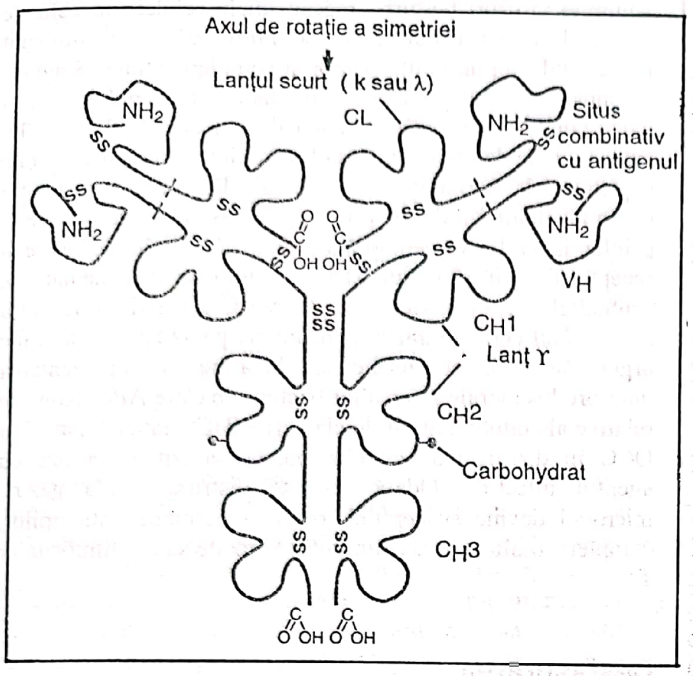


Figura 92-1

Diagrama schematică a unei molecule de IgG umane, arătând cele 2 lanțuri scurte (K sau λ) și 2 grele (γ) legate împreună prin leg. disulfit. Regiunile constante ale lanțurilor ușoare (CL) și grele (CH 1,CH.2 și CH3) și reg. variabilă a lanțului greu (VH) sunt indicate. Buclele formate prin punți disulfit în lanțul peptidic. (CH 1 ș.a.m.d.) constituie domenii funcționale separate (reprod. cu permisiune după New Eng. J. of Med. vol 316.p.1320,1987).

Diversitatea obținută prin aceste mișcări este enormă. Mutațiile somatice în celulele B creează posibilitatea de sporire a corespondenței între antigen și anticorp; expunerea prelungită sau repetată la antigen va selecta acele celule B capabile să producă anticorpul cu cea mai mare afinitate de legare. Acestea vor circula ca celule cu memorie.

Limfocitele T pot fi împărțite în 2 subpopulații bazate pe lanțurile polipeptidice ce constituie receptorul de antigen. Celulele Tαβ, constituind cea mai largă populație (în jur de 95%) posedă un receptor ce cuprinde un heterodimer al lanțurilor α și β, polipeptidice (Fig. 92-2). Porțiunea variabilă a receptorului T α β este compusă din aproape 100 aminoacizi la capul N terminal. Generarea diversității este realizată prin translocarea genelor V, D și J ca și în cazul limfocitelor B. Receptorul celulelor T este îndreptat către antigenul străin asociat cu determinanții MHC. Celulele Tαβ, pot fi împărțite după exprimarea de suprafață a glicoproteinelor în subpopulațiile CD_4 și CD_8. Celulele CD_4 și CD_8 mai diferă și prin restricția lor genetică și funcție. Produsele MHC de clasa I sunt recunoscute de celulele T supresoare - citotoxice CD8, iar cele de clasa II de către celulele T helper CD_4. Receptorul celulelor T recunoaște peptidele lineare a 5-20 aminoacizi în lungime. A2-a subpopulație a limfocitelor T, celulele T γ σ , constituie aproximativ 5% din celulele T circulante și limfocite; receptorul lor conține un heterodimer al lanțurilor γ și σ . Activarea celulelor TΥ σ nu necesită recunoașterea antigenelor MHC nici de clasa I și nici de clasa II pe APC.

Activarea limfocitelor

Apoziția fizică inițială a celulelor T și APC este stabilizată prin interacțiunile așa-numitelor molecule accesorii pe celulele T cu liganzii respectivi pe APC. Moleculele accesorii sunt de obicei membre ale familiei genelor imunoglobulinelor și integrinelor.

De exemplu, antigenul funcțional leucocitar (LFA) -1 pe celule T se leagă de molecula de adeziune intercelulară (ICAM) - 1 pe APC, și CD_2 de pe celulele T se leagă cu LFA - 3 de pe APC. Aceste interacțiuni reciproce facilitează contactul celular inițial care va fi întărit pe parcursul procesului de activare. Celulele T helper CD_4 sunt activate când receptorii celulelor T sunt ocupate și corelate efectiv cu antigenele complexului MHC de compatibilitate, clasa II de pe suprafața APC. (Fig,92-3).

Activarea celulelor T este promovată de 11.1 și 1.1.6. eliberate ca o consecință a interacțiunilor celulare. Celulele T helper se măresc, secretă o varietate de limfokine și se divid formând o clonă. Molecula de antigen poate forma, de asemenea, o punte între celulele T și B permițând eliberarea țintită a creșterii celulelor B și a factorilor de diferențiere de la celulele T spre celulele B. Celulele B, activate printr-o combinație de semnale provenind prin legarea de antigen și de la celulele T, se măresc, se divid și se diferențiază în celulele producătoare de anticorpi. Produsele celulelor T promovează de asemeni și trecerea de la IgM spre producția de IgG, IgA sau IgE.

Expunerea inițială a omului la antigenele microbiene va duce la proliferarea celulelor B capabile să recunoască antigenul și la diferențierea lor în plasmocite formatoare de anticorpi. Ajutorul celulelor T este solicitat pentru răspunsul la majoritatea antigenelor, deși polizaharidele bacteriene pot induce direct producerea de anticorpi. În urma primei expuneri la un antigen, principala clasă - sau izotip apărută este IM. După aceea intervine o schimbare de izotop astfel că va predomina IgG. În cazul oricărei re-expuneri la antigen, producerea de IgG este accelerată iar anticorpul este produs în titru mai mare și cu aviditate mai mare pentru antigen. IgA secretor este găsită în lacrimi, salivă și secrețiile bronșice,

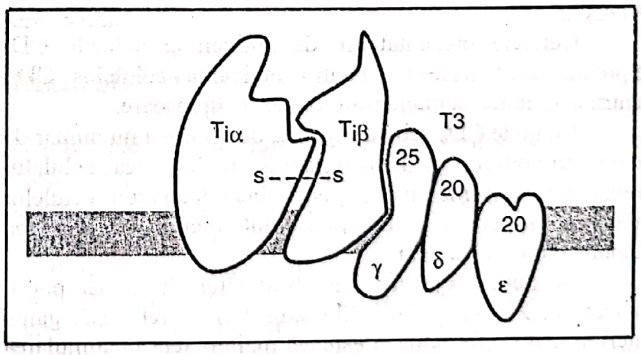


Figura 92-2

Structura receptorului celulei T umane și subunitățile sale. Această diagramă arată compoziția subunităților receptorului celular T uman. Subunitățile Tiα și Tiβ sunt legate împreună prin punți S-S și sunt ancorate pe membrana celulară prin segmentele lor transmembranare. Proteina T_1 a receptorului celular T este mai strâns asociată cu lanțul γ de 25K d al moleculei T_3 . Complexul T_3 include 2 subunități adiționale (δ și Σ) cu greutăți moleculare de 20.000 (reprod. New Eng. J.of.Med, vol 316, p.1320, 1987).

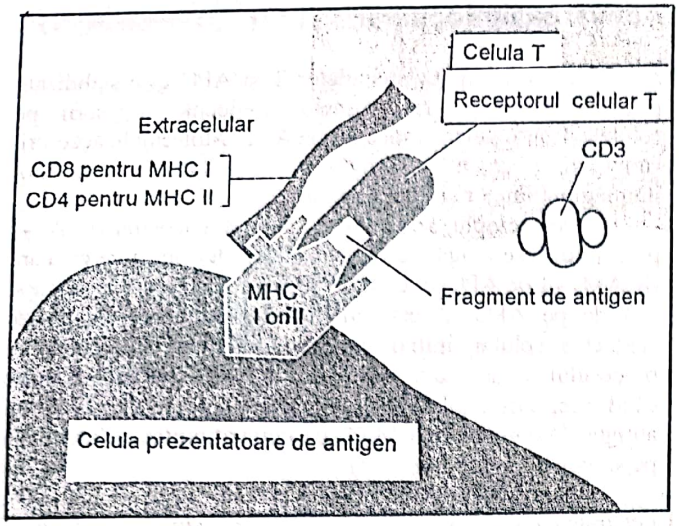


Figura 92-3

Momentele moleculare în prezentarea antigenului. Sunt arătate interacțiunile dintre diverse molecule incluzând complexul major de histocompatibilitate (MHC), receptorul celular T, moleculele CD_4 și CD_8 și complexul CD_3 (După Benett J.C. Introducere la bolile sistemului imun. In. Cecil. Textbook of Medecine ad.19.Philadelphia, WB Saunders 1992, p.1440).

nazale, vaginale, prostatice și intestinale. Rolul ei primar este să prevină atașarea microorganismelor sau antigenelor, sau penetrarea lor prin barierele mucoase.

IgM reprezintă 10% din imunoglobulinele normale și este isotipul de anticorp cel mai eficient în fixarea complementului. Atât IgM cât și IgG pot neutraliza infectivitatea virusurilor și liza bacteriile prin fixarea complementului. Mononuclearele fagocite, neutrofilele și unele limfocite posedă receptori de suprafață pentru fragmentul Fc al IgG și/sau C_3 al complementului. Ca urmare, anticorpul IgG sau complementul se pot lega de bacterii și osponiza bacteriile, facilitând fagocitarea lor (fig. 92-4) iar anticorpul IgG poate înarma celulele efectoare ale gazdei pentru distrucția preferențială a celulelor țintă prin intermediul citotoxicității celulare mediate prin anticorpi (ADCC).

Celulele prezentatoare de antigen și celulele CD_4 împreună sunt necesare pentru activarea celulelor CD_8, pentru activitatea celulelor citotoxice și supresoare.

Celulele CD_4 activate secretă de asemeni un număr de factori importanți în hematopoieză, mobilizarea celulelor precursoare din măduva osoasă, chemotactismul celulelor mononucleare și altor celule în aria inflamației și exprimarea răspunsului imun celular.

În studii experimentale, limfocitele T helper pot fi divizate în 2 subpopulații. Subsetul Th1 secretă IL2, gama interferon și limfotoxină și este cel mai eficient în stimularea răspunsurilor imune celulare.

De exemplu, interferonul-gama activează macrofagele să distrugă anumiți patogeni facultativ intracelulari În contrast, celulele Th2, secretă citokine care favorizează creșterea și diferențierea celulelor B (IL4, IL5, IL6. IL9, IL10 și IL13).Distincții mai aprofundate privind heterogenitatea celulelor CD_4 la om nu sunt la fel de clare.

O considerație specială se impune în ce privește mecanismele citotoxice care distrug celulele gazdă parazitate. Anumite virusuri perturbă mecanismele celulare în celulele pe care le infectează și în care se multiplică - și în care sunt inaccesibile acțiunii anticorpilor și complementului. Singurul răspuns eficient al gazdei necesită distrugerea celulelor gazdă parazitate. Aceasta este realizată de obicei de celulele CD_8 restricționate de MHC de clasa I, care țintesc proteinele virale exprimate la suprafața celulelor gazdă. Anticorpii contra componentelor virale se pot lega de asemeni de suprafața celulei, făcând-o susceptibilă a fi distrusă de celulele legate la receptorul Fc în procesul ADCC. Citotoxicitatea mediată de limfocitele CD_4 (restricționate de MHC clasa II) poate intra în joc când celulele gazdă sunt intens parazitate cu anumite organisme ca micobacteriile, sau după ingestia și prezentarea unor produse virale sau a altor bacterii de către APC. Rolurile relative ale citotoxicității de clasa II MHC - față de clasa I și DCC în distrugerea celulelor gazdă parazitate variază cu agentul infecțios. Odată ce este distrusă celula gazdă, microbul devine susceptibil astfel la acțiunea anticorpilor, complementului sau atacului altor fagocite sau al limfocitelor T.

Desfășurarea

Mobilitatea limfocitelor joacă rol central în memoria și funcția sistemică a răspunsului imun. Unele celule fiice ale celulelor B și T activate, revin la stagii de repaus lăsând țesutul limfoid periferic să circule ca celule cu memorie în fondul recirculant. Aceste limfocite irigă întregul organism și pot reintra în ganglionii limfatici. Reinfecția sau re-expunerea

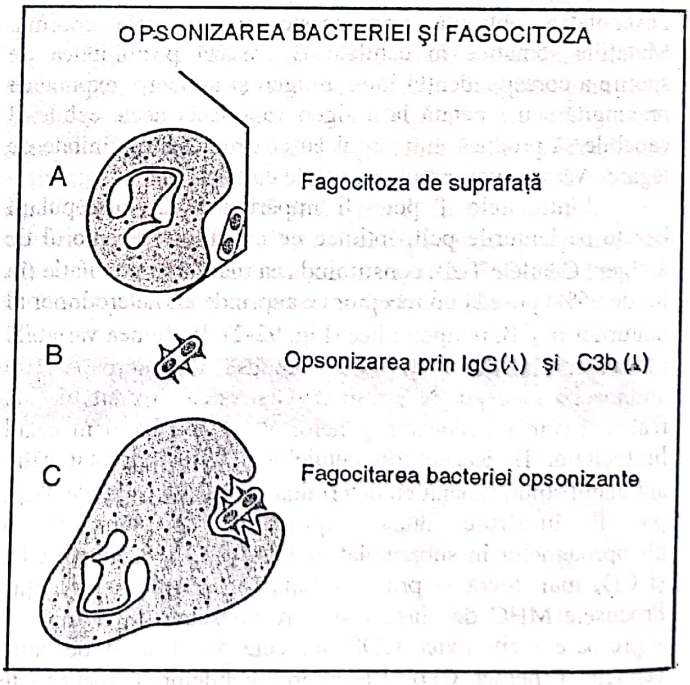


Figura 92-4

Ingestia pneumococilor de către neutrofile. În absența opsoninelor, pneumococii alunecoși trebuie forțați contra unei suprafețe alveolare pentru a fi ingerați, procesul ineficient al fagocitozei de suprafață. Bacteriile sunt opsonizate de C_{3b} și IgG care interacționează cu receptorii de pe neutrofil și prin aceasta favorizând fagocitoza.

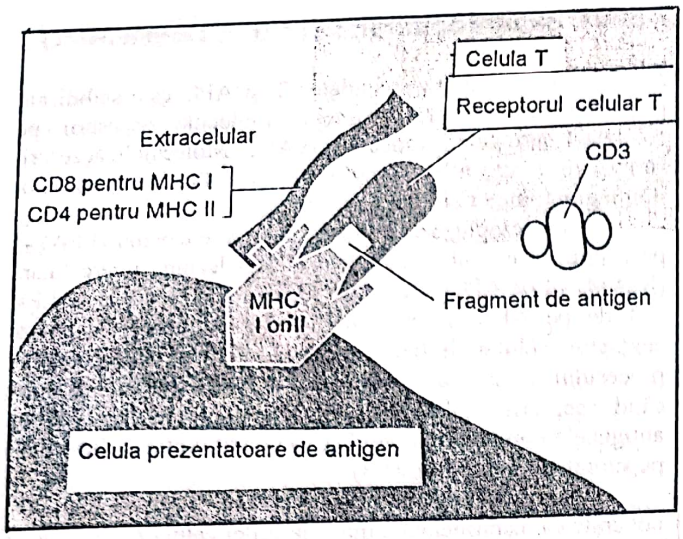


Figura 92-3

Momentele moleculare în prezentarea antigenului. Sunt arătate interacțiunile dintre diverse molecule incluzând complexul major de histocompatibilitate (MHC), receptorul celular T, moleculele CD_4 și CD_8 și complexul CD_3 (După Benett J.C. Introducere la bolile sistemului imun. In. Cecil. Textbook of Medecine ad.19.Philadelphia, WB Saunders 1992, p.1440).

nazale, vaginale, prostatice și intestinale. Rolul ei primar este să prevină atașarea microorganismelor sau antigenelor, sau penetrarea lor prin barierele mucoase.

IgM reprezintă 10% din imunoglobulinele normale și este isotipul de anticorp cel mai eficient în fixarea complementului. Atât IgM cât și IgG pot neutraliza infectivitatea virusurilor și liza bacteriile prin fixarea complementului. Mononuclearele fagocite, neutrofilele și unele limfocite posedă receptori de suprafață pentru fragmentul Fc al IgG și/sau C_3 al complementului. Ca urmare, anticorpul IgG sau complementul se pot lega de bacterii și osponiza bacteriile, facilitând fagocitarea lor (fig. 92-4) iar anticorpul IgG poate înarma celulele efectoare ale gazdei pentru distrucția preferențială a celulelor țintă prin intermediul citotoxicității celulare mediate prin anticorpi (ADCC).

Celulele prezentatoare de antigen și celulele CD_4 împreună sunt necesare pentru activarea celulelor CD_8, pentru activitatea celulelor citotoxice și supresoare.

Celulele CD_4 activate secretă de asemeni un număr de factori importanți în hematopoieză, mobilizarea celulelor precursoare din măduva osoasă, chemotactismul celulelor mononucleare și altor celule în aria inflamației și exprimarea răspunsului imun celular.

În studii experimentale, limfocitele T helper pot fi divizate în 2 subpopulații. Subsetul Th1 secretă IL2, gama interferon și limfotoxină și este cel mai eficient în stimularea răspunsurilor imune celulare.

De exemplu, interferonul-gama activează macrofagele să distrugă anumiți patogeni facultativ intracelulari În contrast, celulele Th2, secretă citokine care favorizează creșterea și diferențierea celulelor B (IL4, IL5, IL6. IL9, IL10 și IL13).Distincții mai aprofundate privind heterogenitatea celulelor CD_4 la om nu sunt la fel de clare.

O considerație specială se impune în ce privește mecanismele citotoxice care distrug celulele gazdă parazitate. Anumite virusuri perturbă mecanismele celulare în celulele pe care le infectează și în care se multiplică - și în care sunt inaccesibile acțiunii anticorpilor și complementului. Singurul răspuns eficient al gazdei necesită distrugerea celulelor gazdă parazitate. Aceasta este realizată de obicei de celulele CD_8 restricționate de MHC de clasa I, care țintesc proteinele virale exprimate la suprafața celulelor gazdă. Anticorpii contra componentelor virale se pot lega de asemeni de suprafața celulei, făcând-o susceptibilă a fi distrusă de celulele legate la receptorul Fc în procesul ADCC. Citotoxicitatea mediată de limfocitele CD_4 (restricționate de MHC clasa II) poate intra în joc când celulele gazdă sunt intens parazitate cu anumite organisme ca micobacteriile, sau după ingestia și prezentarea unor produse virale sau a altor bacterii de către APC. Rolurile relative ale citotoxicității de clasa II MHC - față de clasa I și DCC în distrugerea celulelor gazdă parazitate variază cu agentul infecțios. Odată ce este distrusă celula gazdă, microbul devine susceptibil astfel la acțiunea anticorpilor, complementului sau atacului altor fagocite sau al limfocitelor T.

Desfășurarea

Mobilitatea limfocitelor joacă rol central în memoria și funcția sistemică a răspunsului imun. Unele celule fiice ale celulelor B și T activate, revin la stagii de repaus lăsând țesutul limfoid periferic să circule ca celule cu memorie în fondul recirculant. Aceste limfocite irigă întregul organism și pot reintra în ganglionii limfatici. Reinfecția sau re-expunerea

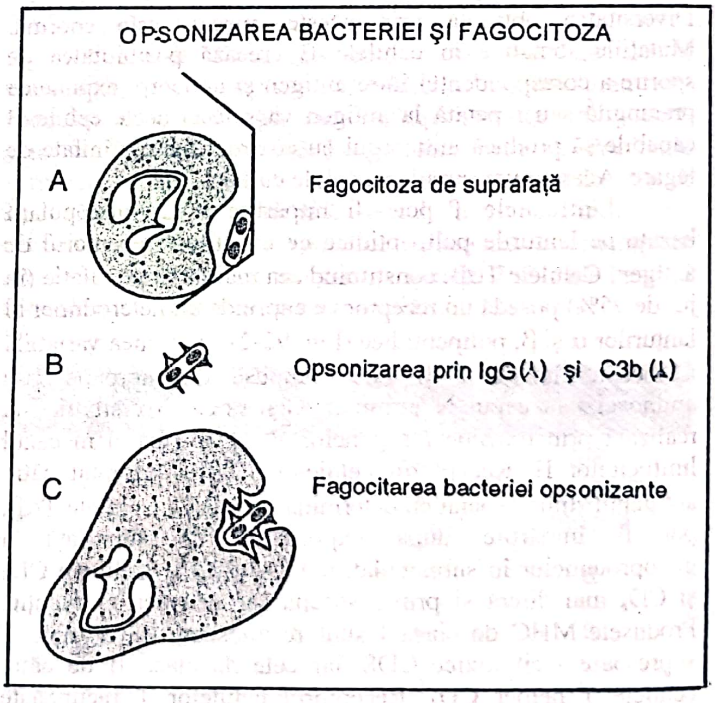


Figura 92-4

Ingestia pneumococilor de către neutrofile. În absența opsoninelor, pneumococii alunecoși trebuie forțați contra unei suprafețe alveolare pentru a fi ingerați, procesul ineficient al fagocitozei de suprafață. Bacteriile sunt opsonizate de C_{3b} și IgG care interacționează cu receptorii de pe neutrofil și prin aceasta favorizând fagocitoza.

la un antigen, în orice loc, poate duce la activarea limfocitelor cu memorie.

Activarea limfocitelor specifice la antigen necesită toate elementele discutate până acum. Nici anticorpii şi nici limfocitele activate nu sunt capabile să distrugă direct organismele patogene. Mai mult, ele acţionează în concert cu componentele nespecifice ale răspunsului imun - incluzând fagocitoza şi complementul şi alte sisteme moleculare pentru distrugerea germenilor patogeni.

De exemplu, una dintre citokinele cheie produsă de celulele CD_4 activate este Interferonul gamma; acest interferon activează fagocitele mononucleare şi astfel le face capabile să distrugă germenii intracelulari şi tumorile.

Discriminarea

Toleranţa antigenelor -self previne bolile autoimune. La aceasta contribuie multe mecanisme. Precoce în ontogenie, expunerea la un antigen va conduce la nerecunoaşterea acestuia. Acest proces este denumit "anergie clonală". Celulele T supresoare sunt activate când un antigen solubil este injectat intravenos fără adjuvant; aceasta seamănă cu expunerea la majoritatea self-antigenelor. Mai mult, self-antigenele nu sunt prezentate pentru a reactiva celulele CD_4 în combinaţia cu determinanţii MHC de clasa II astfel că nu se declanşează procesul imun. Perturbarea toleranţei şi boala autoimună pot rezulta dintr-o combinaţie de factori: leziuni tisulare ce exprimă noi antigene sistemului imun şi factori genetici care reglează răspunsul la self-antigene şi determină susceptibilitatea organelor interne la agresiune. Între produsele celulare mamifere şi bacterii există reactivitate încrucişată.

De exemplu, proteina Heat Shock Protein 60 (HSP) a micobacteriilor are structuri polipeptidice foarte apropiate de HSP-60 umană. Intr-adevăr celulele T din lichidul sinovial de la pacienţi cu artrită reumatoidă sunt reactive la aceste peptide bacteriene. Pentru persoanele cu o diateză autoimună fie pe o bază genetică fie de altă natură, infecţia bacteriană poate declanşa agresiunea tisulară autoimună.

Reglarea

Răspunsul imun trebuie să corespundă elementului care a provocat reacţia; dacă e prea mic poate permite infecţia necontrolată, în timp ce dacă este mare poate induce pagube tisulare. Mecanismele reglatorii amplifică sau atenuează un răspuns imun şi pot fi specifice şi nespecifice.

Antigenul însuşi reglează reacţia imună. Odată eliminat antigenul, proces realizat de anticorpii specifici, rămân activate doar limoficitele posesoare a celor mai avizi receptori specifici. Odată ce antigenul este eliminat complet, reacţia imună diminuă deşi celulele cu memorie continuă să menţină supravegherea în vederea unei reexpuneri la antigen. Anticorpii au un rol ajutător în reglarea imună, ştiind că complexele imune pot modula direct răspunsul limfocitelor specifice. Anticorpii pot fi de asemeni orientaţi către situsul de combinare cu antigenul al anticorpului însuşi. Producerea anticorpilor "anti-idiotipici" este stimulată de reacţia imună şi poate supresa producerea în continuare a anticorpului relevant.

Activarea răspunsului imun induce de asemenea mecanisme reglatorii celulare. De exemplu: celulele CD_4 activate sunt un stimul important pentru inducerea supresiei de către celulele CD_8 şi fagocitele mononucleare. Citokinele ce pot media supresia răspunsului celulelor CD_4 includ IL4, IL10, factorul β de transformare a creşterii şi antagonistul receptorului de IL1.

MECANISMELE EFECTOARE NESPECIFICE

Complementul

Activarea complementului este rezultatul interacţiunii secvenţiale a unui mare număr (recunoscute 25) de proteine interactive plasmatice şi de membrană celulară. Calea clasică de activare a complementului este declanşată de ţinta îmbrăcată în anticorpi sau de complexele antigen-anticorp. Calea alternativă este activată de polizaharide bacteriene. Complementul se leagă de bacterii, facilitând ataşarea lor prin receptorii C3b la fagocite şi formând astfel sistemul opsonic termolabil (vezi fig.92-4); el poate vătăma direct anumite bacterii şi virusuri şi induce inflamaţie prin fragmentele cu activitate chemotactică. Calea clasică a complementului este mecanismul efector pentru reacţiile mediate prin anticorpi. Componenta care se leagă şi activează C1 este receptorul Fc al anticorpului activat pe antigen. Calea alternativă este activată în absenţa anticorpului de către constituente ale suprafeţei bacteriene, incluzând polizaharidele, care generează C3 convertaza - aceasta catalizând proteoliza C3. Ambele căi converg şi conduc la formarea complexului C5 ÷ 9 care atacă membrana ţintei. Acest complex formează pori în membrana microbului făcându-l susceptibil la liza osmotică.

Sistemul complement are numeroase alte acţiuni biologice notabile. C3b sau IC3b depozitat pe suprafaţa microbilor se leagă de receptorii neutrofilelor şi macrofagelor pentru complement (CR1, CR3 şi CR4). promovând fagocitoza. C5a este o chemotaxină pentru neutrofile şi activează arderile oxidative. C5a şi C3a stimulează de asemeni eliberarea histaminei din mastocite, promovând astfel inflamaţia. În final, C3b promovează clearenceul complexelor imune prin legarea lor la CR1 pe suprafaţa eritrocitelor.

Neutrofilele

Neutrofilele răspund rapid la chemotaxine şi sunt celulele efectoare primare în răspunsul inflamator acut. Ele sunt activate de citokine, incluzând interferonul γ şi tumor necrosis - factor (TNF); această activare sporeşte adeziunea neutrofilelor la endoteliul vascular în apropierea locului infecţiei - prima treaptă a acumulării locale. Citokinele mai activează şi metabolismul oxidativ. Neutrofilele înghit bacteriile opsonizate de anticorpi şi complement şi distrug aşa zisele bacterii "extracelulare" prin expunerea lor la metaboliţii toxici de oxigen în prezenţa mieloperoxidozei şi a halidei. Neutrofilele posedă şi nişte peptide potente antibacteriene denumite defensine.

Fagocitele mononucleare

Macrofagele diferă de alte celule fagocitare prin aceea că au

proprietăți imunoregulatoare și secretorii în plus față de rolul lor de celule efectoare în imunitatea mediată celular - Macrofagele ingeră și distrug bacteriile extracelulare direct și în reacții dependente de anticorpi.

Patogenii facultativ intracelulari au dezvoltat mijloace variate de a scăpa distrugerii intracelulare. Acestea includ distrugerea și eliberarea din fagazomi, ca și blocarea fuziunii fagosomi-lizozomi. Aceste mecanisme de eludare sunt însă depășite prin procesul de activare a macrofagelor de către celulele T și produsele lor. Factorul de activare a macrofagelor (MAF) variază în funcție de germenul în cauză. Pentru mulți incluzând *Toxoplasma gondii* ca exemplu, este inteferonul gamma. Date recente sugerează că TNF poate juca un rol crucial în activarea distrugerii *Micobacteriei tuberculosis*.

Celulele natural Killer (NK)

Celulele NK sunt limfocite mari cu citoplasmă granuloasă, cunoscute și ca limfocite mari granuloase. Sunt lipsite de receptori specifici de antigen dar posedă abilitatea de a distruge anumite celule tumorale sau celule normale infectate cu virus. Celulele NK nu sunt nici T și nici B, ele exprimă molecule CD2 și receptori de afinitate slabă pentru fragmentul Fc al IgG. (CD16). Ele pot câștiga adițional "specificitate" în virtutea atașării - prin FCR de țintele îmbrăcate în anticorpii de tip IgG, astfel servind ca celule efectoare ale ADCC. Ele produc și răspund la citokine, care le modulează funcțiile. Mediatorii lizei bacteriei țintă includ porine și alte substanțe conținute în granule.

Celulele Tγδ

Celulele Tγδ au trezit interesul ca posibili intermediari între celulele inflamatorii nespecifice și cele efectoare specifice imun. Reprezintă cam 5% din celulele T în circulație și în organele limfoide. Ele nu sunt restricționate de MHC clasa I sau II și aparent se adresează HSP larg cross-reactive.

Astfel, ele pot funcționa în răspunsul inițial sau la microbi și posibil, în patogenia bolilor autoimune. Celulele Tγδ eliberează citokine și au funcții citotoxice. Sunt încă necesare lămuriri privind rolul lor în infecție și imunitate.

Integrarea variatelor mecanisme de apărare a gazdei este aparentă când se examinează rezistența la anumiți agenți infecțioși reprezentativi,

REZISTENȚA LA BACTERII EXTRACELULARE

Organisme capsulate

Streptococcus pneumoniae

Capsula polisaharidă specifică de tip este un factor major de virulență din cauza proprietăților sale antifagocitare. Anticorpul împotriva polizaharidului este singur capabil să prevină boala pneumococică, așa cum reiese din studiile experimentale și din eficacitatea vaccinurilor antipolisaharidice pneumococice.

În absența imunității, pneumococii ajunși în alveole nu sunt controlați eficient de către gazdă. Fagocitarea lor de către neutrofile este ineficientă, atât timp cât organismele trebuiesc înghesuite împotriva unor suprafețe pentru a fi ingerate ("fagocitoza de suprafață") - vezi Fig. 92-4). Cu toate acestea, pneumococul determină un răspuns neutrofilic inflamator. Germenul activează complementul pe calea alternativă și prin interacțiunile proteinei C reactive cu polizaharidul C pneumococic. Fragmentele de complement activate (C3a, C5a, C567) și unele oligopeptide bacteriene sunt chemotactice pentru neutrofile. Fragmentele opsonizante ale complementului (C3b care îmbracă pneumococii vor favoriza atașarea lor la neutrofile, dar sunt mai puțin active în promovarea fagocitozei și uciderii germenilor decât anticorpul specific. Observațiile clinice întăresc de asemeni rolul primar al anticorpilor în imunitate. "Criza" clinică cu rezoluția dramatică a simptomelor din evoluția prenumoniei pneumococice netratate cu antibiotice este produsă de dezvoltarea anticorpilor specifici între zilele 5-9 de boală. Osponizarea *S. pneumoniae* de către anticorpul specific antipolizaharidic promovează ingestia și arderile oxidative cu distrugerea microorganismului fagocitat.

Neisseria meningitidis

Polizaharidul capsular reprezintă un factor de virulență important și pentru meningococi. În plus, speciile patogene de *Neisseria* produc o Ig.A - protează care desface fragmentul Fc. de porțiunea Fab din molecula de IgA serică sau secretorie, interferând astfel cu proprietatea de efector a moleculei de anticorp. Distrugerea bacteriilor, mediată de complement și anticorpi este principala formă de apărare a gazdei contra meningococilor. Ca ilustrare a acestui principiu incidența (mare) specifică vârstei, a meningitei meningococice din primii 12 ani de viață este invers proporțională cu frecvența - corelată cu vârsta, a anticorpilor bactericizi contra antigenelor capsulei și peretelui bacterian. Ca atare, prezența anticorpilor bactericizi se asociază cu protecția contra meningococului. În situații epidemice, 40% dintre persoanele colonizate cu tulpina epidemică dar lipsite de anticorpi bactericizi, vor dezvolta boala. Anticorpii serici protectori sunt stimulați de colonizarea cu (1) tulpini de meningococi capsulați sau necapsulați de mică virulentă care stimulează anticorpi cross-reactivi cu tulpinile virulente, și (2) specii de *Escherichia coli* și specii de *Bacillus* cross-reactante cu polizaharidele capsulare. Absența activității bactericide în serul adolescenților și adulților ce manifestă susceptibilitate *la N meningitidis* poate fi datorată blocării anticorpilor IgA. Susceptibilitatea pacienților lipsiți de C6, C7 sau C8 furnizează dovada că mecanismul protector dominant împotriva meningococului implică bacteriolize mediate prin complement. Evaluarea pacienților cu boală meningococică în condiții neepidemice relevă uneori anomalii ale sistemului complement.

Organisme producătoare de exotoxine

Clostridium tetani

Toate manifestările bolii produse de acest organism pot fi atribuite toxinei tetanice - tetanospasmină. Anticorpul

antitoxină este protector. Supraviețuirea după tetanos nu duce, totuși, la imunitate după boală din cauză că toxina este suficient de potentă să producă boala la concentrații subimunogene.'

REZISTENȚA LA PARAZIȚII OBLIGAT INTRACELULARI - VIRUSURILE

Apărarea antivirală a gazdei se caracterizează prin oarecare aproximație și abundență ceea ce permite un răspuns rapid și eficient la majoritatea agenților virali. Elementul cheie al reacției variază cu virusul, sediul și durata. Inițial, infecția este limitată la locul de infecție prin interferonii de tip I, care cresc rezistența celulelor învecinate față de răspândirea infecției. Complementul neutralizează direct unele virusuri cu anvelopă. Celulele NK distrug celulele infectate, proces stimulat de interferoni. Odată ce se produce anticorpul specific, IgA neutralizează virusul la suprafața mucoaselor; IgG neutralizează virusul difuzat sistemic în situația extracelulară și permite captarea și distrugerea lui de către sistemul efector celular intermediat de anticorpi (ADCC) care posedă receptorul FcR.

Celulele efectoare ulterioare, limfocitele T citotoxice (CTL5) sunt hiperplaziate, răspândite și activate să lizeze celulele gazdă ce exprimă antigene virale alături de cele ale MHC. Celulele T citotoxice (CTLs) disrup celulele parazitate, expunând virusul la mecanismele extracelulare de neutralizare și eliminare.

Gazda dispune astfel de mai multe mecanisme de apărare la infecția virală.

Aceleași mecanisme humorale și celulare care distrug bacteriile servesc eliminării virusurilor extracelulare. Răspunsul imun al gazdei mai este eficient și împotriva stagiilor replicative intracelulare ale virusului și poate distruge celulele infectate care exprimă la suprafață antigene virale. Observații clinice și experimentale indică rolurile jucate de imunitatea humorală și celulară în rezistența împotriva unor anumite virusuri. În boala Hodgkin și în modelele experimentale deficiente în limfocite T, anumite defecte selective ale imunității celulare conduc la reactivarea anumitor herpesvirusuri latente.- herpes simplex, varicela-zoster și citomegalovirus.

Rolul predominant al imunității celulare contra acestor agenți este avantajos biologic din cauză că virionii se răspândesc intercelular prin desmozomi sau punți intercelulare; virusurile evită astfel expunerea la mediul bogat în anticorpi, extracelular. Distrugerea celulelor infectate cu virus de către celulele T citotoxice specifice devine o primă treaptă esențială în apărarea gazdei prin permiterea controlului particulelor virale libere de către mecanismele extracelulare.

În contrast, mecanismele dependente de anticorpi și complement capătă importanță majoră împotriva virusurilor care distrug prin forțe proprii celula gazdă și se răspândesc extracelular; pentru acești agenți transferul pasiv de anticorpi conferă protecție. Cu toate acestea, absența unei susceptibilități sporite a pacienților hipogamaglobulinemici față de rujeolă sau gripă implică contribuția continuă a imunității celulare în protecția contra acestor agenți și indică un grad important de inexactitate cu mecanismele efectoare antivirale ale gazdei.

Reacțiile majore de apărare antivirală includ mecanisme humorale, imunitate celulară și interferoni.

Apărarea humorală

Neutralizarea complement independentă

Imunoglobulinele specifice G, M și A neutralizează infectivitatea virusurilor. Anticorpii respectivi se combină întâi cu proteinele anvelopei virale. Complexul rezultat poate împiedica adsorbția virusurilor pe membrana celulelor și penetrarea ulterioară în celule; uneori îmbrăcarea în anticorpi a virusurilor extracelulari interferează cu etapele intracelulare ulterioare - cum ar fi dezbrăcarea de anvelopă. Alteori, anticorpii pot agrega fizic particulele virale.

IgA este cheia apărării contra infecțiilor virale care încep sau se dezvoltă în arborele respirator. Pentru infecții ca polio, rujeolă și rubeolă, care încep la nivel de mucoasă și apoi disemineză hematogen, anticorpii locali de tip IgA previn infecția, în timp ce anticorpii serici de tip IgG previn boala.

Neutralizarea facilitată de complement

Complementul neutralizează unele virusuri învelite, direct sau prin anticorpi, realizând modificări sterice sau agregare. Celulele gazdă infectate care exprimă antigene virale de suprafață sunt de asemeni susceptibile de liză prin mecanisme ce implică calea alternativă a complementului și apoi prin intervenția anticorpilor.

Osponizarea virusurilor extracelulare prin complement și anticorpi IgG facilitează fagocitoza de către neutrofile și macrofage. Acest proces distruge unele virusuri (enterovirusuri) dar ajută penetrarea celulară și replicarea altora (arbovirusuri).

Inhibiția enzimatică

Anticorpul poate interfera cu eliberarea noilor virioni de virus gripal prin blocarea neuraminidazei virale. Replicarea este, pe această cale, limitată, chiar dacă virionul nu este neutralizat.

Imunitatea celulară

Citotoxicitatea celulară

Aceste mijloace de apărare sunt importante pentru virusurile ce se răspândesc prin mecanismul intercelular.

CTL (limfocitele T citotoxice)

Aceste celule apar devreme în infecția virală și sunt specifice pentru antigenele virale exprimate la suprafața celulelor parazitate. Majoritatea sunt celule CD8 care acționează restrictiv pe clasa I MCH. Activitatea restricționată de clasa II MCH a celulelor CD4 este de asemeni importantă în răspunsul imun față de anumite virusuri. Celulele CD4 promovează de asemeni diferențierea și activarea celulelor CD8 și CT.

ADCC

Celulele infectate cu virus care afișează la suprafață antigene virale sunt opsonizate de anticorpii IgG și lizate de ADCC. Celulele efectoare sunt limfocite Killer, macrofage și neutrofile; toate posedă receptori Fc de suprafață.

Celulele NK

Celulele NK lizează spontan celulele infectate viral. Mecanismul lor efector este activat de interferonul gamma și de IL2.

Interferonii

Acțiunea antivirală a interferonilor constituie un mijloc de apărare antivirală. Interferonii sunt o familie de proteine produse de limfocite, fibroblaste, celule epiteliale și macrofage în faze precoce ale infecției virale, înainte de apariția anticorpilor specifici. Expunerea celulelor la interferoni induce sinteza acestor proteine care, la rândul lor, inhibă selectiv producerea proteinelor virale. Efectele imun reglatoare ale interferonului gamma pot de asemeni contribui indirect la imunitatea antivirală prin activarea celulelor efectoare.

Interferonii de tip I constau în 2 familii de proteine distincte serologic. Inteferonul alfa este produs de mononuclearele fagocitare și Interferonul beta de către fibroblaști; alte celule pot secreta și ele acești factori ca răspuns la infecția virală. Infecția virală induce tipul I de interferon, care protejează celulele înconjurătoare neinfectate prin inducerea sintezei unor enzime ca 2, 5 - oligoadenilat sintetaza care interferează cu replicarea ARN sau AND viral. Interferonii de tip I au 2 alte funcții care promovează apărarea virală: promovează potențialul litic al celulelor NK și sporesc exprimarea moleculelor MHC de clasa I crescând astfel susceptibilitatea celulelor țintă la liza prin CTL.

Interferonul gamma este un interferon de tip II cu activitate predominat reglatoare, produs de limfocitele T activate.

REZISTENȚA LA PARAZIȚII-FACULTATIV INTRACELULARI-*MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Activarea fagocitelor gazdei se dovedește mecanismul principal de apărare contra *M-tuberculosis*. Infecția primară progresează local la gazda nonhipersensitivă știind că organsimele ingerate persistă și se multiplică în mononuclearele fagocite. Bacteriile scapă digestiei celulare datorită unor constituenți care inhibă fuziunea fagolisosomală (sulfatide, suramina, acidul poli - D - glutamic). Micobacteriile învelite în anticorpi nu scapă fuziunii fagolisosomale dar, cu toate acestea, rezistă degradării, probabil apărate de peretele lor bogat în lipide. Dezvoltarea imunității celulare duce la activarea macrofagelor dependente de limfocitele T și la distrugerea bacililor tuberculoși intracelulari. Leziunile de tuberculoză primară regresează. Oricum, persistă focare latente iar reactivarea tardivă rămâne o amenințare pe toată viața pacientului.

BIBLIOGRAFIE

Abbas AK. Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

Holland SM, Gallin JI: Evaluation of the patient with suspected immunodeficiency. *In* MandelGL, Bennet JE, Dolin R (eds.): Principles and Practices of Infectious Disease. 4th ed. New Zork, Churchill livingstone, 1995, pp 1490-1580.

Nossal GJV: Current concepts: Immunology. The basic components of the immune system. N Engl J Med 1987;316:1320.

Pizzo PA: The compromised host. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Rubin RH, Young LS: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. New York, Plenum Medical Books, 1994.

93

Diagnosticul de laborator în bolile infecţioase

În diagnosticul bolilor infecţioase pot fi folosite 5 tehnici de laborator de bază: (1) vizualizarea directă a organismelor; (2) detectarea antigenelor microbiene; (3) căutarea unor " chei" produse de răspunsul gazdei la microorganismele specifice; (4) detectarea unor secvenţe nucleotide specifice microbiene şi (5) izolarea organismelor în culturi. Fiecare tehnică are indicaţiile şi capcanele sale. Laboratorul poate pune la dispoziţia clinicianului un diagnostic prompt, corect şi - folosit judicios, ieftin.

DIAGNOSTICUL PRIN VIZUALIZAREA DIRECTĂ A ORGANISMELOR

În multe boli infecţioase, organismele patogene pot fi vizualizate direct prin examinarea microscopică a prelevatelor tisulare fluide ca sputa, urina, puroiul sau lichid pleural, peritoneal sau cerebrospinal. Folosind coloraţiile gram sau acido - rezistentă bacteriile, microbacteriile şi *Candida* pot fi identificaţi prompt. Un preparat cu tuş de China poate deseori identifica *Cryptococcus* iar preparatele cu hidroxid de potasiu (KOH) pot identifica ocazional alţi fungi patogeni.

Prepararea pentru coloraţie a specimenelor

Sputa şi puroiul sunt deseori groase şi diluarea este necesară pentru a obţine un preparat util O picătură de spută sau de puroi este plasată pe o lamă curată peste care este aşezată o altă lamă, apăsată şi deplasată. Manevra se poate repeta de fiecare dată schimbând lama a 2-a până ce specimenul a devenit suficient de subţire pentru a permite citirea unui text prin transparenţă. Lichidele care nu sunt purulente, ca LCR, trebuiesc centrifugate pentru a concentra organismele şi sedimentul este folosit la colorare. Dacă la examinarea directă a LCR nu se văd organisme, trebuie examinat sedimentul. Pentru a preveni spălarea specimenului în timpul procedurilor de colorare, o picătură de LCR trebuie amestecată cu o picătură de ser sau de proteină sterilă de altă sursă. Specimenul se va lăsa să se usuce la aer şi apoi va fi fixat uşor prin trecerea rapidă prin flacără.

Coloraţia gram

1. Se scufundă (acoperă) lama cu cristal violet - 15 secunde.
2. Se spală cu apă
3. Se acoperă cu iodină Gram - 15 secunde (9 sol. Lugol)
4. Se spală cu apă
5. Se decolorează cu etil alcool 95% sau în amestec cu acetonă.

Aceasta este o etapă esenţială. Decolorarea să fie insistentă până ce dispare colorarea albastră a preparatului.

6. Spălare imediată cu apă
7. Se acoperă cu safranin (eozină diluată) - 15 secunde
8. Se spală cu apă.
9. Se usucă la aer.
10. Se examinează cu imersie în ulei.

Decolorarea corectă este crucială. O bună coloraţie gram trebuie să arate nucleii neutrofilelor de un roz intens la fel peste tot cu excepţia regiunilor cele mai dense unde pot avea o tentă de albastru. Interpretarea de coloraţie a organismelor trebuie apreciată în zonele în care este vizibilă tranziţia către bleu a culorii nucleilor neutrofilelor, adică unde unii nuclei apar bleu sau purpurii. Aceasta va evita erorile din zonele hiper sau hipo - colorate.

Coloraţia acid rezistentă

Coloraţia Kinyoun pentru bacili acid-alcool rezistenţi trebuie examinată cel puţin 10 minute cu un obiectiv cu imersie. Mycobacteriile apar roşii, deseori în lanţuri şi uşor încurbaţi. Alte bacterii nu reţin culoarea roşie. (Excepţii *Nocardia* şi *Legionella micdadei* care la fel fixează culoarea). Este necesară experienţă pentru a distinge bacilii acid-alcoolo rezistenţi, slab refractanţi, comparativ cu detritusurile şi alte artefacte care pot refracta intens lumina. Laboratoarele de bacteriologie trebuie să dispună şi de posibilitatea colorării probelor cu tehnica auramină-rodamină, prin care micobacteriile devin fluorescente, ceea ce permite parcurgerea rapidă a multor câmpuri microscopice. O coloraţie pozitivă cu auramină-rodamină va fi confirmată şi prin coloraţia acid-alcoolo rezistentă Kinyoun.
(NB. Această coloraţie este o variantă la rece a coloraţiei - Ziehl-Nielsen).

Prepararea în tuş de China

O picătură de LCR centrifugat este plasată pe o lamă alături de o picătură de tuş de China. Se acoperă cu o lamelă (astfel picăturile se amestecă) Se examinează cu obiectivul x 100. Cryptococii sunt identificaţi prin capsulele lor mari care exclud tuşul (Fig.93-1).Trebuie examinată întreaga lamă.

Prepararea cu KOH

O picătură de spută, scuame cutanate sau secreţie vaginală sau exudat oral se plasează pe lamă cu o picătură de KOH sol 5-40%. Se acoperă cu o lamelă, iar lama se încălzeşte 2-5 secunde deasupra flăcării. Condensatorul microscopului va fi coborât iar preparatul se examinează cu obiectivul x 100 când se caută fibrele elastice (prezenţa lor în spută ar sugera o pneumonie necrotică) sau cu x 400 când se caută fungi. KOH lizează parţial celulele gazdă şi bacteriile cu excepţia fungilor şi fibrelor elastice.

Prepararea Tzanck

O veziculă suspectă a fi herpetică (zoster sau simplex) va fi decapată cu un bisturiu şi baza va fi uşor raclată. Materialul raclat se plasează pe o lamă, se usucă la aer şi se colorează cu coloraţia Wright, giemsa sau albastru de metilen. Lama va fi examinată cu obiectivul x 100 pentru prezenţa celulelor gigante multinucleate. Morfologia lor caracteristică va fi cercetată apoi cu obiectivul x 400. Demonstrarea acestor celule confirmă etiologia herpetică.

Aceste tehnici simple, la patul bolnavului, permit un diagnostic rapid şi necostisitor în multe boli infecţioase. Există alte tehnici care vizualizează direct patogenii, dar care necesită proceduri mai sofisticate. Impregnarea agentică prin metoda Gomory cu methenamină poate identifica majoritatea fungilor şi *Pneumocistyis carinii.* Anatomo-patologii cu experienţă mai pot identifica *P. carinii* în spută pe coloraţie Giemsa. Prin imunofluorescenţa cu anticorpi marcaţi specifici se pot identifica rapid patogeni ca *Legionella pneumofila* şi *Bordetella pertussis*. Imunofluorescenţa mai poate fi folosită la identificarea celulelor infectate cu virusurile gripal, sinciţial respirator şi adenovirus în secreţiile respiratorii. Prin microscopia în câmp întunecat se poate identifica *Treponema pallidun* iar la microscopul electronic se pot deseori detecta particule virale în celule infectate.

DIAGNOSTICUL PRIN DETECŢIA ANTIGENELOR BACTERIENE

Anumiţi patogeni pot fi detectaţi examinând prelevatele pentru prezenţa antigenelor microbiene. (Tabelul 93-1). Aceste studii pot fi rapid realizate- deseori într-o oră. Diagnosticul unei meningite cu *Pneumococus, Haemophilus,*

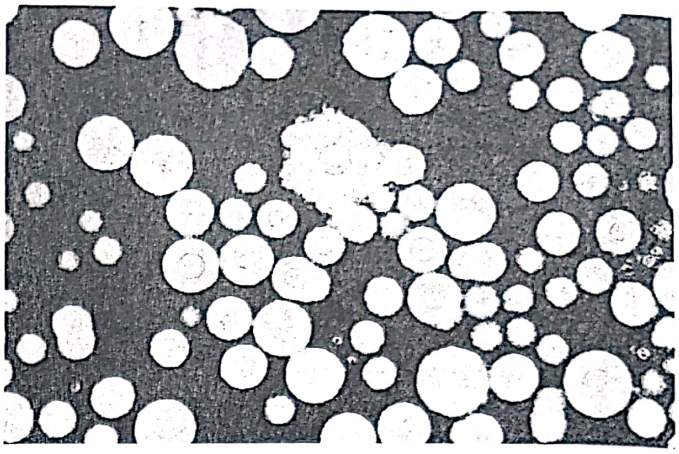


Figura 93-1.

Preparat cu tuş de China în l.cr. arătând criptococi incapsulaţi. De notat capsulele mari care înconjoară organismele mai mici.

anumite tulpini de meningococi şi *Cryptococcus* poate fi pus rapid prin detectarea antigenelor polisaharidice specifice în LCR, folosind Latex-aglutinarea. Deşi acest diagnostic poate fi uneori mai rapid prin coloraţia gram sau cu tuş de China, detectarea antigenelor este valoroasă mai ales când tentativele de vizualizare directă sunt negative (de ex. la pacienţi cu meningite bacterine parţial tratate) Demonstrarea antigenului Hb_s în sânge stabileşte prezenţa infecţiei cu virusul hepatitic B.

DIAGNOSTICUL PRIN EXAMINAREA REACŢIILOR, IMUNĂ SAU INFLAMATORIE, ALE GAZDEI

Examenul histopatologie al pieselor biopsiate sau excizate evidenţiază de multe ori aspecte ale răspunsului inflamator al gazdei, care pot restrânge posibilităţile de diagnostic. Ca regulă generală, un infiltrat leucocitar polinuclear este compatibil cu o infecţie acută şi sugerează un proces bacterian.

TABELUL 93-1 **Boli diagnosticate adesea prin detectarea antigenelor bacteriei**

Boala	Testul	Agentul detectat
Meningita	Aglutinare latex	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Cryptococcus*
Infecţii de căi respiratorii	Imunofluorescenţă	*Bordetella pertussis, Legionella pneumophila*, virusul gripal, virusul sincinţial respirator, adenovirus
Tract genitourinar	ELISA	Specii de *Chlamydia*, virus herpes simplex tip 1 şi 2.
Hepatite	RIA	$AgHB_s$
Infecţia HIV	ELISA	Antigenul p24 al HIV.

Un infiltrat limfocitar este compatibil cu un proces mai cronic şi este întâlnit în infecţii virale, micobacteriene, fungice şi altele nebacteriene. Eozinofilia este frecvent întâlnită în infestări helmintice. Formaţiile granulomatoase sugerează infecţii microbacteriene sau fungice. Unele boli ca sifilisul (endarterită obliterantă) boala ghearelor de pisică (modificări mixte granulomatoase, supurative şi hiperplazice-limfoide) şi limfogranulomatoza venerianâ (abcese stelate) au trăsături histologice destul de caracteristice. Multe infecţii virale produc modificări caracteristice în celulele gazdă; acestea pot fi detectate prin examenul citologic.

Infecţiile pielii sau respiratorii date de virusurile herpetice, sau pneumonia cu virus citomegalic sau rujeolic, ,de exemplu, pot fi diagnosticate destul de corect prin examinare citologică. În mod similar, examinarea biochimică şi a celularităţii în fluidele infectate, cum ar fi LCR, pot oferi chei de diagnostic etiologic. Infecţiile bacteriene provoacă în general o leucocitoză cu polinucleare, cu creşterea titrului proteinelor şi scăderea concentraţiei de glucoză. Infecţiile virale provoacă cel mai des o pleiocitoză limfocitară; Creşterea proteinelor este mai puţin marcată iar nivelul glucozei este de obicei, dar nu întotdeauna, normal.

Reacţiile gazdei mediate imun-celular pot fi folosite în ajutorul unor anumite diagnostice. Un test cutanat pozitiv de hipersensibilitate întârziată la antigene micobacteriene sau fungice indică infecţii active sau precedente cu aceşti agenţi. Un test cutanat negativ poate fi întâlnit în ciuda infecţiei active la persoane cu anergie-imunitate celulară deprimată. Prin urmare testele cutanate, folosind antigene întâlnite obişnuit (ex. *Candida*, oreion, *Trichophiton*), trebuiesc folosite pentru a confirma dacă pacientul poate demonstra un răspuns imunocelular de tip întârziat. Uneori astfel de răspunsuri sunt selectiv depresate.

Răspunsurile humorale ale gazdei pot fi folosite pentru confirmarea diagnosticului unor infecţii şi în mod particular a celor produse de organisme greu de cultivat sau costisitoare sau periculoase pentru personalul de laborator (Tabelul 93-2). În general se obţin două probe de ser la intervalul de cel puţin 2 săptămâni.

O creştere de 4 ori mai mare (sau scăderea) a titrului de anticorpi sugerează de obicei o infecţie recentă. Anticorpii din clasa IgM sugerează de asemeni o infecţie recentă.

DIAGNOSTICUL PRIN DETECTAREA SECVENŢEI NUCLEOTIDELOR BACTERIENE

Detecţia secvenţei de nucleotide microbiene poate oferi un mijloc sensibil şi specific de identificare a patogenilor în probele biologice şi identificarea rapidă în izolatele microbiene cu creştere lentă. Probele genetice se folosesc pentru identificarea rapidă a micobacteriilor şi pot fi aplicate repede pentru identificarea markerilor genetici de rezistenţă la antibacterine în cazul bacteriilor şi virusurilor.

Majoritatea tehnicilor standard de detectare a antigenelor nu pot depista cu certitudine mai puţin de 1 milion de molecule în probele biologice. Amplificarea genică folosind tehnica PCR (polymerase chain reaction) poate detecta până la 3-5 molecule în prelevatul biologic. Tehnicile PCR folosesc o AND - polimerază termostabilă pentru amplificarea secvenţei de nucleotide bacteriene până la un nivel uşor detectabil. PCR a fost folosită cu succes în

TABELUL 93-2 Bolile diagnosticate deseori prin măsurarea reacţiei humorale (titrul de anticorpi)

Multe infecţii virale
Pneumonia cu mycoplasme
Infecţii rickettsiene
Infecţii chlamydiene
Boala Lyme
Sifilis
Leptospiroze
Febra reumatică
Boala legionarilor
Tularemia
Bruceloza
Histoplasmoza
Coccidioidomicoza
Amoebiaza

diagnosticul infecţiei cu HIV, virus citomegalic, virus herpes simplex, *Bartonella henselae, Treponema pallidium*, şi mulţi alţi patogeni. Se anticipează că numeroase boli infecţioase vor fi în curând diagnosticate cu un grad înalt de sensibilitate, folosind această tehnică. Sensibilitatea deosebită a acestei tehnici poate duce totuşi la rezultate fals pozitive dacă nu se lucrează cu deosebită grijă.

DIAGNOSTICUL PRIN IZOLAREA ÎN CULTURĂ A ORGANISMELOR

Izolarea unui singur microb dintr-un loc infectat este în general considerată dovadă a faptului că infecţia este dată de acel germen. Cu toate acestea, informaţia obţinută prin cultură trebuie interpretată în acord cu datele clinice. De exemplu, culturile obţinute din locuri obişnuit contaminate (vagin, faringe), pot fi înecate de comensali nepatogeni iar germeni mai pretenţioşi cum este *Neisseria gonorrhoeae* vor fi mai greu de recunoscut dacă nu se folosesc medii selective pentru aceştia. În mod similar, culturi din sputa expectorată pot fi neinterpretabile din cauza contaminării masive cu salivă. Culturile obţinute din locuri infectate dar natural sterile sunt dovezi rezonabile că infecţia se datorează acelui organism. Pe de altă parte eşecul cultivării unui organism poate fi rezultatul unor, pur şi simplu, condiţii inadecvate de cultivare (ex. puroi "steril" din abcese cerebrale însămânţate doar pe medii aerobe. Majoritatea abceselor cerebrale sunt produse de bacterii anaerobe care nu se dezvoltă în condiţii aerobe). Astfel, când se trimit probele pentru cultură, medicul trebuie să alerteze laboratorul despre patogenii probabili.

Coloraţia Gram a specimenelor trimise pentru cultură este deseori de neegalat în interpretarea rezultatelor. Coloraţia Gram a "sputei" va detecta pe loc contaminarea cu salivă dacă se văd celule epiteliale squamoase. Pe de altă parte, prezenţa bacteriilor pe coloraţia Gram în ciuda culturilor negative sugerează o infecţie cu germeni pretenţioşi. Prezenţa unui organism cu mare densitate şi intracelulari (în neutrofile) sugerează de asemeni că germenul izolat este cauza reală a bolii şi nu un izolat microbian de colonizare sau de contaminare a specimenului. Coloraţia Gram a specimenului clinic iniţial poate ajuta de asemeni la determinarea importanţei relative a diferitelor izolate când cultura evidenţiază o floră mixtă.

Izolarea virusurilor

Deoarece toate virusurile patogene ce pot fi cultivate necesită celule eukariote în care să crească, izolarea virusurilor este costisitoare şi deseori laborioasă. Exudatul faringian, coprocultura sau culturile din locuri infectate trebuiesc transportate pe loc la laborator sau, dacă aceasta nu este posibil, plasate într-un mediu de transport pentru virusuri - de obicei ser fiziologic conținând un antibiotic şi proteine - şi refrigerate peste noapte până când pot fi cultivate în laborator. Atenționând laboratorul asupra patogenilor suspectați, vor fi alese cele mai indicate linii celulare pentru cultură. Clinicianul trebuie să fie informat despre ce culturi sunt posibile în acel laborator. Cum dotările necesare se extind, cultivările de virus vor deveni mai obişnuite. Creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi față de virusul izolat sugerează că acesta a cauzat boala.

Izolarea rickettsiilor, chlamydiilor şi mycoplasmelor

Rickettsiile sunt cultivate în laboratoare de referință. Diagnosticul îmbolnăvirilor rickettsiale se susține în general pe datele clinice şi se confirmă serologic. Chlamydiile pot fi propagate în culturi de celule folosite în majoritatea laboratoarelor clinice de virologie. Mycoplasmele vor creşte pe medii selective; perioada lungă de incubație necesară conduce la avantaje minore față de diagnosticul serologic.

Izolarea bacteriilor

Izolarea bacteriilor patogene comune este realizată prompt de majoritatea laboratoarelor clasice. Specimenele trebuiesc aduse repede la laborator. În cazurile în care se suspectează germenii pretenționşi (ex. în meningite bacteriene) şi laboratorul este închis, produsul biologic va fi plasat direct pe mediul de cultură cu multă atenție la procedurile sterile. Produsul se însămânțează pe o placă cu mediu. Se încălzeşte la roşu o ansă şi se lasă să se răcească, apoi cu ea se întinde produsul pe mediu. Această metodă (NB - tehnica prin epuizare) permite obținerea de colonii izolate şi o cuantificare grosieră a creşterii bacteriilor.

Izolarea bacteriilor anaerobe este adesea deosebit de importantă pentru diagnosticul clinic. Când se suspectează anaerobi, specimenul-puroi sau lichid, poate fi păstrat într-o seringă din care s-a scos serul şi astupată înaintea transportului la laborator. Cu alte cuvinte, specimenele trebuie duse imediat la laborator sau se plasează într-un mediu anaerob de transport, corespunzător asigurării supraviețuirii patogenilor. Specimenul mai poate fi plasat intr-un vas cu bulion cu thioglicolat. Acesta permite creşterea anaerobă dar nu permite cuantificarea creşterii . Din cauza contaminării cu anaerobii din gură, sputa nu va fi însămânțată decât dacă produsul este obținut prin aspirare traheală sau aspirație transcutană pulmonară.

Izolarea fungilor şi mycobacteriilor

Specimenele pentru cultivarea fungilor sau mycobacteriilor trebuie prelucrate şi cultivate de către laboratoarele bacteriologice. Deşi unii fungi şi mycobacterii cu creştere rapidă cresc bine pe agar standard folosit de rutină pentru izolare de germeni, alții - ca *Mycobacterium tuberculosis* şi *Hystoplasma capsulatum* trebuiesc cultivate pe medii speciale timp de mai multe săptămâni.

BIBILIOGRAFIE

Woods GL, Washington JA: The clinician and the microbiology laboratory. *In* Mandell GL, Bennet JC, Dolin R (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 169-198.

Lakeman FD, Whitley RJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. J Infect Dis 1995;171:857-863.

94

Terapia antimicrobiană

Descoperirea terapiei antimicrobiene este cel mai dramatic progres în practica medicală în acest secol. Antibacterienele sunt agenţi care interferează cu metabolismul microbilor, ducând la oprirea creşterii sau moartea bacteriei, virusului, fungilor, protozoarelor sau helminţilor. Unele - ca penicilina, sunt produse naturale ale altor organisme. Altele - ca sulfamidele, sunt agenţi de sinteză chimică în laboratoare. Deja altele sunt semisintetice - modificări chimice ale substanţelor naturale, obţinând întărirea acţiunii (ex. nafcilina) şi/sau diminuarea toxicităţii.

Cele mai active antimicrobiene se caracterizează prin selectivitatea relativă a activităţii împotriva germenilor. Unele ca penicilinele şi amfotericina B, interferează cu sinteza peretelui rigid bacterian care lipseşte la celulele umane. Altele, ca trimetoprimul şi sulfamidele, inhibă sinteza numai la bacterii a unor intermediari esenţiali ai acidului nucleic, cale absentă în celulele umane. În alţii, ca acylovirul, un agent antiviral, sunt relativ inactive dacă nu sunt metabolizate de enzime aparţinând virusului. Cu toate acestea, aceşti agenţi deşi cu activitate selectivă asupra microbilor, au grade diferite de toxicitate şi pentru celulele umane. Devine astfel importantă monitorizarea toxicităţii pe durata terapiei antibacteriene.

În alegerea unui agent antimicrobian, într-un anume caz, trebuie consideraţi următorii factori:

PATOGENUL

Dacă patogenul a fost identificat cert (Capitolul 93) cea mai bună alegere va fi pentru un preparat cu spectru de activitate îngust (şi foarte selectiv pentru acel organism). Dacă patogenul responsabil nu a fost identificat, atunci clinicianul trebuie să aleagă un preparat sau o combinaţie de preparate active pe cei mai probabili patogeni în cazul respectiv. In oricare din instanţe, clinicianul se va orienta după patternul de rezistenţă la antimicrobiene, comun în afara şi in interiorul acelui spital. Unii patogeni (ex. streptococii de grupa A) sunt aproape totdeauna sensibili la antibiotice cu spectru îngust cum este penicilina. Alţi patogeni, ca stafilococii, au rezistenţă variabilă la peniciline dar sunt aproape totdeauna sensibili la vancomicină. Patternele de rezistenţă, mai ales în cazul germenilor de spital, pot varia în limite largi şi au mare importanţă în elaborarea strategiilor terapeutice. Acoperirea largă antibacteriană pentru toţi pacienţii febrili ("împuşcare") nu trebuie să înlocuiască evaluarea atentă a datelor clinice şi indicarea ţintită a terapiei pe cel sau cei mai probabili agenţi patogeni. Folosirea largă a preparatelor cu spectru larg duce aproape invariabil la emergenţa tulpinilor rezistente. Pe de altă parte cu cât pacientul pare mai bolnav şi doctorul mai puţin orientat etiologic, cu atât mai importantă devine terapia empirică cu largă acoperire.

Tratamentul empiric iniţial este de asemeni indicat frecvent la pacienţii febrili cu imunitate compromisă (de ex. pacientul cu neutropenie severă secundară unei chimioterapii) Odată ce a fost izolat agentul patogen şi se cunoaşte sensibilitatea lui, terapia empirică trebuie înlocuită cu un regim definitiv cu activitate îngustă şi optimală contra germenului în cauză.

SEDIUL INFECŢIEI

In determinarea alegerii şi dozei unui antibiotic mai este importantă localizarea infecţiei. Infecţiile profunde şi cele bacteriemice necesită în general doze mai mari de antibiotice decât, de exemplu, cele superficiale ale pielii, tractului respirator sau urinar. Penetraţia diverselor preparate în locuri ca meningele, ochiul sau prostata este diferită. Astfel, tratamentul infecţiilor în aceste locuri implică selecţia unor preparate care penetrează in concentraţii suficiente pentru a inhiba sau omorî germenul. Meningele sunt relativ rezistente pătrunderii majorităţii antibioticelor; inflamaţia induce un grad de permeabilizare. Ca atare, în tratamentul meningitelor se folosesc de regulă doze mari de antibiotice. Infecţiile bacteriene în anumite localizări ca valvele cardiace sau meninge trebuiesc tratate cu antibiotice bactericide şi nu cu bacteriostatice-care doar inhibă creşterea germenilor. Aceasta pentru că apărarea locală a organismului în aceste locuri este inadecvată pentru a jugula germenii. Infecţiile ce implică corpi străini sunt deseori greu de eradicat dacă nu se recurge la îndepărtarea acestora.

Antibioticele singure sunt deseori insuficiente în tratamentul abceselor mari. Cu toate că multe preparate obţin concentraţii rezonabile în pereţii abceselor, valoarea scăzută a pH antagonizează activitatea unora (ex. aminoglicozide) iar unele preparate se leagă de leucocite sau produselor lor şi sunt inactivate. Numărul mare al germenilor, metabolismul lor depresat in acest mediu nefavorabil şi natura polimicrobiană

TABELUL 94-1 Caracteristicile antibioticelor obișnuit folosite

Clasa preparatului	Locul acțiunii	Penetrare	Excreție	Uz/acțiune
Antibacteriene				
Betalactamine				
Peniciline	Perete rigid	+/-	Renală	Streptococi, *Neisseria* și anaerobi orali.
Pen-rezistente la β-lactamaze (Nafcilină)	Perete rigid	+/-	Renală și/sau hepatică	Stafilococi Meticilino - sensibili
Aminopeniciline (Ampicilina)	Perete rigid	+/-	Renală	Organisme gram pozitive fără stafilococi, unele gram negative
Peniciline cu spectru lărgit (Mezlocilina)	Perete rigid	+/-	Renală	Organisme gram poz.de spectru larg; organisme gram. negat. inclusiv *Pseudomonas*, fără stafilococi
Inhibitori de β - lactamaze (ac. clavulanic)	Inactivează β lactamaza	-	Renal/metabolic	Folosite cu ampicilină sau Ticarcilină lărgește spectrul pe anaerobi, mulți patogeni gram. neg. și stafilococi Metilcilinosensibili
Cefalosporine [x)]	Perete rigid.			
Generația I (Cefazolin)		-	Renală	Spectru larg.
Generația .II. (Cefuroxime)		+/-	Renală	Unele sunt active pe anaerobi, ex Cefoxitină
Gener. III (Ceftriaxone)		+/-	Renal/hepatic	Unele sunt active pe *Pseudomonas,* ex. Ceftazidime
Monobactami				
Aztreonam	Perete rigid	+/-	Renală	Bacili gram-negativi aerobi
Carbapenemi				
Imipenem/ cilastatin	Perete rigid	+/-	Renală	Spectru foarte larg, unii enterococi și stafilococi metilcilino-sensibili
Vancomycina	Perete rigid	+/-	Renală	Stafilococii coagulazo-pozitivi și negativi și alte bacterii gram-pozitive
Cotrimoxazol	Inhibă sinteza acidului nucleic	+	Renală	Bacili gram - negativi, *Salmonella*, *Pneumocystis carinii, Nocardia*
Quinolone	DNA - girasa	+/-	Unele se metabolizează hepatic	Spectru foarte larg, fără streptococi și enterococi
Metronidazol	Distruge DNA	+	Metabolism hepatic	Anaerobi; *Clostridium difficile*, *Trichomonas*, amoebe
Rifampicina	Transcripție	+	Metabolism hepatic/renal	*Mycobacterium tuberculosis*; profilaxia menigococ și *Haemophilus influenzae*
Aminoglicozide	Ribozomi	-	Renală	Bacili gram-negativi; nu pe anaerobi
Cloramphenicol	Ribozomi	+	Metabolism hepatic/renal	Spectru larg; electie ptr. *Salmonella*, anaerobi și Rickettsia
Clindamycin	Ribozomi	-	Metabolism hepatic/renal	Anaerobi; coci gram pozitivi
Tetracyline	Ribozomi	+/-	Metabolism hepatic/renal	Spectru larg; electie pe spirochete, *Rickettsia*
Macrolide/Azalide				
Eritromicina	Ribozomi	-	Hepatică	Coci gram pozitivi; *Legionella, Mycoplasma*
Azytromicina	Ribozomi	+	Hepatică	Nivele intracelulare mari cu activitate sporită pe mycobacterii, *Toxoplasma*
Clarytromicina				
Antifungice				
Polyene				
Amphotericina B	Leagă membrana de ergosterol	+/-	?	Majoritatea fungilor
Nystatina	Leagă membrana de ergosterol	-	Fecală	Candidoze mucoase
Flucitozina	Blochează sinteza AND	-	Renală	Candidoze; *Cryptoccocus* (cu Amfotericină)
Azoli	Blochează sinteza de ergosterol	+	Renală	
Ketoconazol		-	Hepatică	Candidoze mucoase, histoplasmoza pulmonara (nu meningiană)
Iltraconazol		-	Hepatică	Histoplasmoză, blastomicoză
Fluconazol		+	Renală	Candidoza, cryptococoză, coccidiomicoze

TABELUL 94-1 Caracteristicile antibioticelor obişnuit folosite

Clasa preparatului	Locul acţiunii	Penetrare	Excreţie	Uz/acţiune
Antivirale				
Acyclovir	AND polimeraza	+	Renal	Herpes simplex-inclusiv encefalite; herpes Zoster la imuno supresaţi
Gancyclovir	AND polimeraza	+	Renal	Citomegalovirus, herpesvirus
Foscarnet	AND polimeraza	+	Renal	Citomegalovirus, Herpesvirus; HIV (?)
Amantadină/ rimantadină	? (dezbrăcare)	+	Renal	Gripa A tratament şi profilaxie
Vidarabina	AND polimeraza	+	Renal	Herpes simplex neonatal
Zidovudina (AZT)	Reverstranscriptaza	+	Glicuronoconjugare hepatică/renală	HIV
Didanozină (ddI)	Idem	+/-	Renal	HIV
Zalcitabină (ddC)	Idem	?	Renal	HIV
Lamivudină (3TC)	Idem	-	Renal	HIV, hepatite B
Stavudină (d4T)	Idem	-	Renal/?	HIV
Nevirapină	Idem	-	Hepatic/renal	HIV
Saquinavir	Proteaze	-	Hepatic	HIV
Indinavir	Idem	-	Hepatic/renal	HIV
Ritonavir	Idem	-	Hepatic	HIV
Ribavirin	? Sinteză ARN	+	Hepatic/renal	V sinciţial respirator, gripă (?) febră hemoragică (?) febră Lassa (?)

* De regulă, cefalosporinele de generaţia I au activitate mai bună pe coci gram pozitivi şi penetrare minimă în LCR. Cele de generaţia a II-a au o activitate ceva mai bună pe bacteriile gram negative şi pot penetra în lcr. Cele de generaţia a III-a au activitatea cea mai largă pe bacteriile gram neg. şi pătrund în general în lcr dar sunt relativ mai puţin active pe cocii gram pozitivi.
lcr = lichid cefalorahidian; HIV = virusul imunodeficienţei umane dobândite.

deseori întâlnită în anumite abcese cresc posibilitatea ca unele microorganisme să reziste terapiei. Majoritatea abceselor extracraniene vor fi drenate ori de câte ori este anatomic posibil.

CARACTERISTICILE ANTIBIOTICULUI

Medicul trebuie să cunoască farmacocinetica preparatului (adică absorbţia, penetraţia în diverse locuri, metabolismul şi excreţia lui) şi toxicitatea lui ca şi spectrul de activitate înainte de a decide folosirea lui (Tabel 94-1.)

Distribuţie şi excreţie

Preparatele liposolubile - cum sunt cloramfenicolul şi rifampicina, penetrează majoritatea membranelor, inclusiv meningele, mai repede decât o fac compuşii ionizaţi cum sunt aminoglicozidele. Medicul trebuie să fie sigur că concentraţia realizată la locul infecţiei este suficientă să inhibe sau să omoare germenul. Cunoaşterea distribuţiei unui antibiotic, a ratei şi locului de metabolizare şi a căii de excreţie, este esenţială în alegerea preparatului şi dozei optime. Antibioticele excretate urinar pot fi deosebit de bune în tratamentul infecţiilor urinare joase sau pentru tratamentul infecţiilor sistemice în prezenţa insuficienţei renale. Unele antibiotice sunt metabolizate în ficat şi trebuiesc corect dozate în prezenţa insuficienţei hepatice.

Activitatea antibiotică

Medicul trebuie să cunoască atât spectrul de activitate al antibioticului pe germenii izolaţi cât şi mecanismul lui de acţiune şi dacă este bactericid sau bacteriostatic la concentraţiile realizabile. Ca regulă generală preparatele active pe peretele celular sunt probabil bactericide. Preparatele bactericide sunt necesare în tratamentul infecţiilor sequestrate faţă de răspunsul inflamator eficient al organismului gazdă cum sunt meningitele şi endocarditele. Cu excepţia aminoglicozidelor şi unor azalide şi macrolide, preparatele care inhibă sinteza proteică la nivelul ribozomilor sunt, în general, bacteriostatice.

Toxicitatea preparatului

Medicul trebuie să cunoască foarte bine contraindicaţiile preparatului, ca şi toxicitatea majoră şi frecvenţa acesteia. Aceasta va ajuta la evaluarea riscurilor unui tratament şi va permite atenţionarea pacientului privind efectele posibile în anticiparea unor posibile efecte adverse. Înaintea prescrierii unui preparat trebuie cunoscute antecedentele alergice la medicamente. Prezenţa sau absenţa unor reacţii antecedente la penicilină trebuie cunoscută pentru fiecare pacient. Pacienţii cu antecedente sugestive pentru hipersensibilizare de tip imediat la peniciline, cum sunt erupţii, dispnee paroxistică, hipotensiune, spasm laringian sau edem angioneurotic în orice loc, trebuiesc interpretate ca risc de anafilaxice. Aceşti pacienţi nu vor primi peniciline sau preparate înrudite (cefalosporine) dacă există alternative convenabile. Determinanţii majori sau minori de alergie la penicilină (produşi de metabolism care se leagă de proteinele plasmatice formând haptene) pot fi folosiţi pentru detectarea majorităţii persoanelor cu risc de reacţii imediate şi severe de hipersensibilizare. Dacă testul cutant de toleranţă este pozitiv şi nu există alternative terapeutice rezonabile la penicilină sau compuşi înrudiţi, aceşti pacienţi pot fi desensibilizaţi la

penicilină folosind o schemă gradată, progresivă de administrări intradermice cu penicilină. Desensibilizarea va fi făcută numai în consult cu un specialist alergolog. Pacienții având în antecedente erupții rujeoliforme sau de tip întârziat la penicilină nu vor face probabil reacții de hipersensibilizare imediată și pot fi tratați cu cefalosporine pentru care riscul de reacții încrucișate cu penicilină are o probabilitate în jurul a 5%.Pacienții cu reacții de hipersensibilizare imediată la penicilină riscă reacții anafilactice și la cefalosporine. Experiența actuală sugerează că sensibilizarea încrucișată cu aztreonamul este mai puțin frecventă.

CALEA DE ADMINISTRARE

Administrarea orală a antibioticelor poate preveni adesea îmbolnăvirea și costurile mai mari ale preparatelor parenterale (im sau iv). Deși unele antibiotice (de exemplu amoxicilina și fluorochinolonele) se absorb foarte bine după administrarea orală, majoritatea pacienților spitalizați cu infecții severe, cel puțin la început, vor fi tratați cu preparate intravenoase. Absorbția digestivă a antibioticelor poate fi imprevizibilă iar calea iv permite adesea administrarea unor doze mai mari, ce nu pot fi tolerate oral. Administrarea i.m. a unor antibiotice poate duce la absorbția excelentă a preparatelor dar trebuie evitată în cazuri cu hipotensiune (absorbție proastă) sau tulburări de coagulare (hematoame). Injecțiile repetate im nu sunt confortabile și pot de asemenea determina formarea unor abcese sterile (de ex. pentamidina).

Durata terapiei

Terapia antimicrobiană va fi inițiată ca parte a unui plan terapeutic cu durată definită. În unele localizări durata terapiei optimale este stabilită (de ex.10 și nu 7 zile de penicilină orală în anginele streptococice va preveni febra reumatică); în multe altele durata terapiei este empirică și uneori se bazează pe evoluția clinică și bacteriologică. Infecțiile diseminate fără endocardită sau alte infecții locale pot fi, în general, tratate 10-14 zile, Durata terapiei este mult mai mare în endocardite, dictată de caracteristicile germenului, dar în general cel puțin 4 săptămâni.

Combinațiile

Combinațiile de antibiotice sunt indicate în infecții serioase când ele dovedesc o activitate mai eficientă antibacteriană decât un singur preparat. In unele situații se folosesc combinații de antibiotice pentru a preveni emergența rezistenței (de ex. infecțiile cu *Mycobacterium tuberculosis*). În altele, combinațiile se folosesc pentru acțiunea lor sinergică contra germenilor patogeni (de ex. penicilina, antibiotic cu acțiune pe peretele celular, facilitează penetrarea aminoglicozidelor în enterococi). În fine, alteori, combinațiile de preparate sunt folosite în tratamentul empiric pentru acoperirea unui spectru larg de patogeni posibili când agentul cauzal nu este identificat sau când infecția este probabil dată de un amestec de organisme (de ex. contaminarea fecală a peritoneului). Folosirea a mai mult decât un singur antibiotic crește probabilitatea efectelor toxice, prețul de cost și, deseori, riscul suprainfecțiilor.

MONITORIZAREA TERAPIEI ANTIBACTERIENE

Medicul (și pacientul), trebuie să fie în alertă privind toxicitatea potențială și să fie pregătiți pentru oprirea administrării în caz de toxicitate serioasă. Pentru unele antimicrobiene- ca aminoglicozidele, raportul eficiență- nivel toxic este mic. Astfel, titrul seric al preparatului trebuie monitorizat în vederea asigurării celor mai bune doze. Pentru unele infecții (de ex. endocardite infecțioase cu germeni relativ rezistenți), monitorizarea activității antimicrobiene în ser, la scurt timp după administrare (nivel maxim) și chiar înainte de noua administrare (nivel minim), pot ajuta la alegerea și conducerea terapiei. Deși aceste tehnici nu sunt bine standardizate, clinicienii deseori ajustează preparatele și dozele pentru a menține titrurile bactericide la cel puțin 8 în tratarea anumitor forme de endocardite (ex. enterococice) la care rezistența la antibiotice a germenilor poate fi foarte variabilă.

AGENȚII ANTIVIRALI

Ca patogeni intracelulari, virusurile depind de interacțiunea cu metabolismul celulei gazdă pentru realizarea ciclului vital propriu. Astfel, multe strategii terapeutice antivirale potențiale sunt limitate de toxicitatea față de celula gazdă. Specificitatea de acțiune contra virusului sau a celulei infectate cu virus poate fi realizată prin interferarea cu funcția unor elemente virale unice - cum este proteina M2 a virusului gripal, ținta amantadinei și rimantadinei, sau prin dezvoltarea unor preparate antivirale - ca acyclovirul, care trebuie procesate de enzime virale pentru a deveni active (în acest caz este necesară fosforilarea de către o timidin-kinaza virală). În ultimii ani suntem martorii unei creșteri dramatice a numărului și tipurilor de preparate eficiente în terapia infecțiilor virale. Spre deosebire de preparatele antibacterine, agenții antivirali au totuși un spectru de activitate limitat, fiecare având acțiune pe un număr mic de virusuri (vezi Capitolul 108).

AGENȚII ANTIFUNGICI

Un număr de preparate sunt utile în tratamentul bolilor micotice. Majoritatea lucrează pe membrana celulară conținând ergosterol în structura peretelui, fie inhibând sinteza de ergosterol (azolii) fie ajungându-se în proximitatea ergosterolului și crescând permeabilitatea membranei (polyenele). Flucitozina inhibă sinteza AND fungic. Rezistența în creștere la azoli și flucitozină între tulpinile izolate în clinică limitează folosirea acestor agenți la pacienții care necesită o terapie cronică.

BIBLIOGRAFIE

Moellering RC: Principles of antiinfective therapy. *In* Mandell GL, Bennett JC, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Churchill livingstone, 1995, pp 199-212.

Whitley RJ: Antiviral therapy (non-AIDS) *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1742-1747.

95

Febra şi sindroamele febrile

REGLAREA TEMPERATURII CORPULUI

Deşi temperatura "normală" a corpului variază considerabil, temperatura orală ce depăşeşte 37,8□C (100,2□F) este în general anormală. La persoanele sănătoase temperatura internă a corpului este menţinută între limite strânse, astfel că pentru fiecare individ variaţiile temperaturii zilnice peste 1 până la 1,5□C. sunt clar neobişnuite. Această homeostazie este controlată de nucleii hipotalamici care stabilesc "nivelul de închidere" a temperaturii corpului. Homeostazia este întreţinută printr-o balanţă complexă între mecanismele de termogeneză şi cele de conservare a temperaturii care cresc temperatura corpului, pe de o parte, şi mecanismele care dispersează căldura şi scad temperatura corpului, pe de alta parte (Tabelul 95-1). Căldura este permanent generată ca un co-produs în mecanismele de utilizare a energiei (de ex. metabolismul celular, contracţia miocardică, respiraţia). Când este necesară o creştere a temperaturii corpului, frisoanele-contracţii musculare spontane - generează cantităţi mai mari de căldura. Vasele sangvine periferice se contractă pentru a diminua pierderile de căldură în mediu. În acest timp persoana respectivă simte frig; această preferinţă pentru căldură impune realizarea unui mediu ce conservă căldura, cum ar fi învelirea într-o pătură.

Pierderea obligată de căldură în mediu are loc la nivelul pielii şi prin evaporarea apei prin sudoraţie şi respiraţie. Când corpul trebuie sa se mai răcească este declanşată pierderea suplimentară de căldură. Vasodilataţia deschide capilarele pielii crescând temporar temperatura pielii dar în continuare scăzând temperatura centrală a corpului prin creşterea pierderilor calorice la nivelul pielii către mediul înconjurător, mai rece. Sudoraţia promovează pierderi calorice rapide prin evaporare în acelaşi timp subiectul, resimţindu-se încins, se va desveli sau va iniţia alte proceduri pentru a uşura pierderea de căldură.

FEBRA ŞI HIPERTERMIA

Febra este o temperatură ridicată a corpului mediată prin ridicarea nivelului de închidere a centrului hipotalmic termoregulator. Ca atare, deşi febra poate fi precipitată de substanţe exogene ca produsele bacterine, creşterea temperaturii corpului se obţine prin mecanisme fiziologice. În contrast, hipertermia este o creştere a temperaturii corpului care depăşeşte sau ocoleşte mecanismele homeostatice normale. Ca regulă generală, temperaturile corporale ce depăşesc 41□C sunt rareori mediate fiziologic şi sugerează o hipertermie. Hipertermia poate fi întâlnită după exerciţii viguroase, la pacienţii cu şoc termic, ca o reacţie ce se poate moşteni la anestezice (hipertermie malignă), ca răspuns la fenotiazine (sindromul neuroleptic malign) şi, ocazional, la pacienţi cu tulburări la nivelul SNC cum ar fi paraplegia (vezi şi Cap 113). Unii pacienţi cu dermatoze severe sunt de asemeni în dificultate de a face termoliză şi prin aceasta pot ajunge la hipertermie.

Febra este de obicei un răspuns la infecţie sau inflamaţie. Monocitele şi macrofagele tisulare sunt activate ca răspuns la stimuli variaţi, cu eliberarea unor citokine cu activitate pirogenă (Fig.95-1). Interleukina (IL-1) este de asemeni un cofactor esenţial în iniţierea răspunsului imun. O altă citokină pirogenică, tumor necrosis factor (TNF) α (sau caşectina), activează lipoprotein - lipaza şi joaca de asemenea rol în citoliza imună. O altă citokină, TNF, sau limfotoxina, are proprietăţi similare. O a 4-a substanţă α - interferonul are activitate antivirală (vezi Cap. 92). IL6, o citokină care potenţează sinteza de imunoglobuline în limfocitele B, are şi activitate pirogenă. Pirogenii endogeni activează nucleii anteriori preoptici ai hipotalamusului cu creşterea nivelului de închidere pentru temperatura corpului prin mecanismele arătate în tabelul 95-1. În tabelul 95-2 sunt enumerate clasele de tulburări ce pot determina febra. Infecţia cu microorganisme de orice fel se poate asocia cu febra. Injuriile tisulare ce determină inflamaţie, cum se vede în infarctul cardiac sau pulmonar, sau după un traumatism, pot produce febră. Anumite cancere ca limfomul, carcinonul renal şi carcinomul hepatic sunt deseori asociate cu febră; în anumite condiţii, aceasta este corelată cu eliberarea unor piogeni endogeni de către monocite în cadrul unei reacţii inflamatorii peritumorale iar în alte cazuri celula tumorală poate elibera un pirogen endogen. Multe boli mediate imunologic cum sunt bolile de colagen, boala serului şi unele reacţii medicamentoase se caracterizează prin febră. În majoritatea cazurilor de febră la medicamente, mecanismul febrei este necunoscut. În mod virtual, orice afecţiune asociată cu un răspuns inflamator (ex. artrita gutoasă). poate să se asocieze cu febra. Anumite boli endocrine ca tireotoxicoza, insuficenţa suprarenală şi feocromocitomul pot, de asemenea, produce febră.

Asocierea febrei cu bolile infecţioase sau inflamatorii

TABELUL 95-1 Mecanismele termoregulatoare

Pentru creşterea temperaturii corpului
Producerea de căldură
Componenta obligată
Travaliul muscular
Frisoanele
Conservarea de căldură
Vasoconstricție
Vestimentație (preferință)
Pentru scăderea temperaturii corpului
Pierderi de căldură
Componența obligată
Vasodilatație
Sudorație
Preferința de răcoare.

TABELUL 95-2 Cauzele febrei

Infecții
Leziuni tisulare- infarct, traumatisme
Cancere
Medicații
Boli de imunitate
Alte boli inflamatorii
Boli endocrine

ridică problema dacă febra este benefică pentru gazdă. De exemplu, IL1 - un pirogen endogen - este esențială pentru inițierea răspunsului imun, anumite reacții imune în vitro sunt marginal stimulate de temperaturile ridicate iar unii agenți infecțioși preferă temperaturile mai coborâte. Nu este sigur, totuşi, dacă febra este benefică omului în orice boală infecțioasă, cu excepția, poate, a neurosifilisului.

Febra este nocivă în anumite situații. Printre pacienții cu boli cerebrale de fond şi chiar la bătrânii sănătoşi febra poate induce dezorientare şi confuzie.

Febra este asociată cu tahicardie şi poate compromite bolnavii cu boli cardiovasculare, mai ales vârstnicii. La copii febra poate induce convulsii. Febra va fi controlată dacă pacientul se simte rău în mod particular sau dacă ridică în vreun fel riscuri pentru pacient. La copii cu convulsii în antecedente şi la persoanele cu insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic recent, febra va fi tratată cu antipiretice - ca salicilații sau acetaminofen. Acetaminofenul şi preparatele antiinflamatoare nesteroide (AINS) sunt preferate la copii din cauza riscului de asociere a salicilaților cu sindromul Reye.

Şocul caloric apare aproape în toate cazurile în urma expunerii prelungite la un mediu cu temperatură şi umiditate înalte, asociate adesea, la persoane sănătoase, cu exerciții intense. Se caracterizează prin creşterea temperaturii corpului peste 40,6□C. şi se asociază cu alterarea senzorului sau comă şi oprirea sudorației.

Răcirea rapidă este esențială pentru salvarea pacientului. Acoperirea pacientului cu cearceafuri ude, reci, (11□C) până ce temperatura coboară la 39□C este măsura imediată cea mai eficientă şi va fi urmată de perfuzia i.v. de fluide corespunzătoare pentru corectarea pierderilor hidroelectrolitice.

Tipuri de febră

Variația diurnă normală a temperaturii corpului determină un vârf de temperatură târziu după amiază, spre seară. Această variație se menține deseori şi la pacientul febril. În unele situații tipul de febră poate ajuta la orientarea către depistarea cauzei. Frisoanele intense trădează deseori un proces bacterian (mai ales diseminat circulator) deşi pot apare şi în infecții virale ca şi în reacțiile posttransfuzionale sau medicamentoase. Febra septică, caracterizată prin variații mari ale temperaturii corpului poate indica prezența unui abces, a unei tuberculoze diseminate sau a unei boli de colagen cu afectare vasculară.

Pacienții cu malarie pot avea o febră intermitentă cu frisoane şi febră înaltă survenite cu perioade alternative de 1-3 zile de temperatură normală şi stare de bine relativă. Pacienții cu tuberculoză pot avea o stare relativ bună şi să nu realizeze temperatura ridicată a corpului. Pacienții cu uremie, cetoacidoză diabetică sau insuficiență hepatică au, în general o temperatură mai scăzută, astfel că valorile "normale" pot indica prezența unor infecții. În mod similar, pacienții în vârstă cu infecții deseori evoluează fără febră ("areactivi"), în locul acesteia manifestând inapetență, confuzie şi chiar hipotensiune. Administrarea unor preparate antiinflamatoare (aspirină, AINS, corticoterapie) de asemeni scad sau elimină reacția febrila.

SINDROAME FEBRILE ACUTE

Febra este unul dintre cele mai frecvente motive ce aduc pacienții la medic. Problema este de a discerne pe cei câțiva

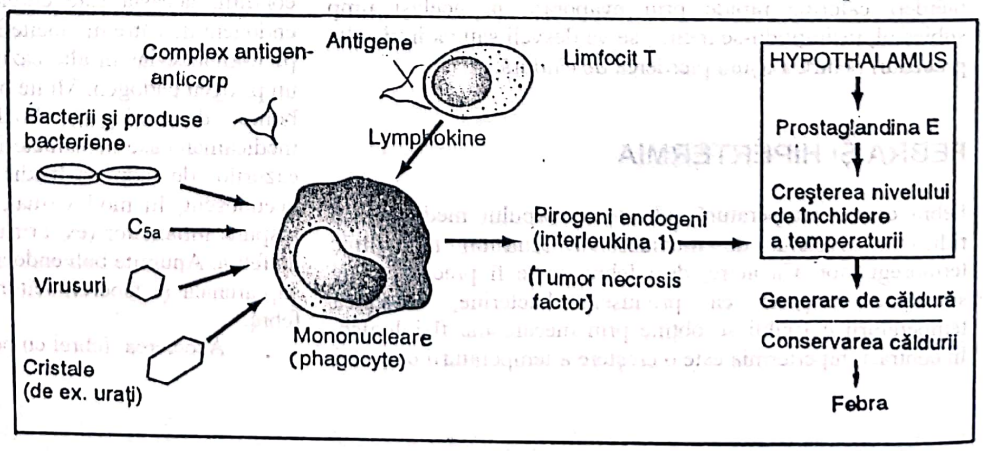


Figura 95 - 1

Patogeneza febrei

pacienţi care necesită terapie specifică dintre cei mai mulţi cu afecţiuni benigne autolimitante. Rezolvarea se poate simplifica împărţind pacienţii în 3 grupe: 1) cei cu febră fără semne sau manifestări localizatoare, 2) cei cu febră şi exantem şi 3) cei cu febră şi adenopatii. Acest capitol se ocupă doar de febra cauzată de infecţii. Evident şi bolile autoimune, neoplazice sau de alte cauze pot produce febră (Tabelul 95-2).

Febra izolată

Majoritatea pacienţilor cu febră - ca singura acuză se remit spontan sau revin cu semne clinice localizatoare sau probe de laborator sugestive în următoarele 2-3 săptămâni de la debut. (Tabelul 95-3). Peste 3 săptămâni pacientul trebuie considerat a avea o febră de origine necunoscută sau neexplicată (FUO - "Unknown origin fever)") o categorie cu propriile sale consideraţii terapeutice, cum se va vedea mai departe.

Infecţii virale

La persoanele tinere, sănătoase, bolile acute febrile reprezintă în general infecţii virale. Agentul cauzal este rareori stabilit, în mare parte din cauză că rareori precizarea ca atare a diagnosticului are şi implicaţii terapeutice majore. Infecţiile cu rinovirusuri, virusuri paragripale sau adenovirusuri sunt de obicei, dar nu întotdeauna, asociate cu simptome de coriză sau afectare a căilor respiratorii superioare (rinoree, odinofagie, tuse, răguşeală). Infecţiile cu enterovirusuri sau ECHO apar predominant vara, de obicei în condiţii epidemice. Sindromele febrile nediferenţiate se întâlnesc în majoritatea infecţiilor enterovirale, dar etiologia este mult mai probabilă când se asociază şi exantem macular, meningită aseptică sau un sindrom caracteristic ca herpangina (faringită, veziculoasă dată de v. coxsackie A) sau pleudinie acută (febră, dureri toracice şi hiperestezie, dată de virusul coxsackie B). Cercetarea serologică poate indica de asemenea că multe virusuri transmise de artropode pot da obişnuit o boală febrilă moderată, autolimitantă (virusul encefalitei de California, encefalitei de Est, de Vest şi equină venezueleană, encefalitei St. Louis); gripa cauzează mialgii; artralgii şi cefalee asociate febrei; aceasta apare deseori în cadru epidemic în timpul lunilor de iarnă. Aceasta este neobişnuită, totuşi, pentru febra persistentă peste 5 zile în gripa necomplicată.

Sindroamele mononucleozice produse de virusul Epstein - Barr, citomegalovirus şi (rar) *Toxoplasma gondii* pot să se prezinte în model tifoidic - adică cu febră dar fără limfadenopatie (sau discretă). Diagnosticul şi atitudinea terapeutică sunt discutate mai târziu la "Limfadenopatia generalizată" forma cea mai tipică de prezentare a acestor infecţii.

Febra de căpuşe de Colorado este o boală produsă de un arbovirus şi transmisă prin înţepătura de căpuşe. Viremia este prelungită, persistând în medie 4 săptămâni.

Boala este bifazică - 2-3 zile de febră urmate de o durată asemănătoare de remisiune şi apoi de o nouă perioadă febrilă. Unii pacienţi au exantem, pericardită sau meningită aseptică.

Sindroamele descrise sunt autolimitante şi fără tratament. Tentaţia de precizare a diagnosticului este prin urmare, mică. Diferenţierea virozelor de bolile febrile cu alte cauze are, pe de altă parte, o importanţă crucială. Un diagnostic retrospectiv al unei infecţii virale poate fi obţinut prin cultivarea exudatelor faringian şi rectal şi urmărirea dinamicii anticorpilor antivirali între faza acută şi convalescenţă. De obicei, însă, febra s-a remis cu mult înaintea sosirii rezultatelor serologice.

Infecţii bacteriene

Infecţia bacteriană poate cauza septicemie, care domină prezentarea clinică (vezi capitolul 96). *Staphylococcus aureus* determină frecvent sepsis, uneori fără un focar evident de infecţie primară. Febra poate fi manifestarea clinică principală a bolii. Sepsisul stafilococic trebuie avut în vedere la pacienţii cu terapie cronică intravenoasă cu canulă de plastic, la pacienţii hemodializaţi, toxicomani iv. şi cei cu dermatoze cronice severe. La un pacient cu bacteriemie cu *S. aureus,* întrebarea dacă există infecţie intravasculară este cheia ce determină durata terapiei. Următoarele sunt mai tipice în caz de endocardite: infecţie contractată în afara spitalelor (comunitară), durata lungă a simptomelor, absenţa unui focar de infecţie excizabil (cum ar fi abcesele de părţi moi, catetere venoase) focare metastatice (de ex embolii septice pulmonare, artrite, meningite) şi sufluri cardiace noi. Septicemia cu *Listeria monocitogenes* este întâlnită predominant la pacienţi cu imunitate celulară compromisă. Jumătate din pacienţii cu sepsis cu *Listeria* au meningite. Ocazional, un sindrom relativ torpid adăposteşte o bacterie de etiologie stafilococică *(S.aureus)* sau cu *L monocitogenes.*

Febrele enterice se pot prezenta de asemenea într-o formă subacută în ciuda prezenţei bacteriemiei. Specia cea mai importantă producând acest sindrom este *Salmonella typhi,* care are rezervor uman, şi *Salmonelelle paratyphy* A, B şi C.

Tulpinile paratifoide au de asemeni rezervor principal uman dar produc boli mai puţin severe decât *S.typhi. S. typhy* se transmite prin ingestia de apă sau alimente contaminate cu materiale fecale de la un purtător cronic sau un bolnav de febră tifoidă. Pentru a produce boala trebuie ingerat un număr mare de bacterii (10^6 - 10^8), în cazul unei gazde normale. Cei mai importanţi factori de risc sunt aclorhidria, malnutriţia, cancerele (în special limfoaomele şi leucozele) anemia falciformă şi alte deficienţe ale imunităţii celulare şi humorale.

Mecanismele protectoare principale sunt aciditatea gastrică şi produşii de acizi graşi ai bacteriilor din flora intestinală normală. *S. typhy* penetrează peretele intestinal până în foliculii limfatici (plăcile Peyer) unde se multiplică în fagocitele mononucleare şi produc ulceraţii locale. Urmează o primă bacteriemie cu difuzarea în sistemul reticuloendotelial (ficat, splină, măduva osoasă). După multiplicarea consecutivă în aceste locuri urmează o a 2-a bacteriemie cu posibila localizare în tumori , anevrisme sau

TABELUL 95-3 Infecții febrile dar fără simptome localizatoare

Agentul infecțios	Epidemiologie/ Istoricul infecției	Semne distinctive clinice sau de laborator	Diagnostic
Virale			
Rinovirus, adenovirus v. paragripale	Nimic (adenovirus în epidemii)	Deseori semne URI	Culturi din faringe, rect; serologie.
Enterovirus, ECHO	Vară, epidemii	Ocazional, meningite seroase, exanteme, pleurodinie, herpanginâ	Culturi din faringe rect; serologic
Gripa	Iarnă, epidemii	Cefalee, mio-artralgii	Culturi gât; serologie
EBV, CMV	Vezi în text		
Febra de căpuşe de Colorado	Sud - vest, nord - vest, expunere la căpuşi	Boală bifazică, leucopenie	Culturi din sânge, Icr, imunoflorescența indirectă (antigen viral fixat pe hematii)
Bacteriene			
Staphylococcus aureus	Toxicomani i.v., cei cu catetere i.v. hemodializați, dermatitele cronice	Trebuie exclusă endocardita	Hemocultura
Lysteria monocitogenes	Depresie imun-celulară	Meningite (1/2)	Culturi în sânge, Icr
Salmonella typhi şi paratyphi	Alimente, apă contaminate de purtători sau bolnavi.	Cefalee, mialgii, diaree sau constipație, pete lenticulare	Hemoculturi, culturi din măduvă, tardiv coproculturi.
Streptococi	Cardiopatie valvulară	Febră moderată, oboseală, anemie	Hemoculturi
Zoonoze			
Coxiella burneti (Febra Q)	Şeptel bolnav	Cefalee retrooculară, rar pneumonie, hepatită endocardită cu culturi negative	Serologie
Leptospira interrogans	Apă contaminată cu urină de la câini, pisici, rozătoare sau mamifere mici	Cefalee, mialgii, sufuziuni conjunctivale Boala bifazică Meningită aseptică	Serologie
Brucella spp.	Contact cu vite sau produse crude contaminate	Rar, epididimite	Hemoculturi, serologie
Ehrlichia chaffeensis	Sud şi S.E., contact cu căprioare sau căpuşi	Debut acut cu cefalee, mialgii, febră; leuco şi trombopenie	PCR, serologie
Infecții granulomatoase			
Mycobacterium tuberculosis	Contact cu bolnav TBC, Idr pozitiv	Durere de spate, afectare vertebrală, piuria sterilă sau hematuria sugerează afectare renală	Histologie ficat, măduva osoasă, culturi
Hystoplasma capsulatum	Valea Mississippi sau Ohio	Pneumonii, leziuni orofaringiene	Serologie,histologie şi culturi din ficat; maduvă osoasă, leziuni orale

CMV = virus citomegalic; EBV = virus Epstein Barr; PCR = polymerase chain reaction URI = infecții de tract respirator superior.

embolii osoase. Infecția colecistului, în mod particular în prezența calculilor biliari, duce la o stare de portaj cronic. Aproximativ la 2 săptămâni de la infecție, pacientul dezvoltă o stare de febră prelungită cu frisonete, cefalee şi mialagii. Pot fi prezente diaree sau constipație dar de obicei acestea nu domină tabloul clinic. Ocazional apar petele lenticulare (leziuni eritematoase maculo-papuloase de 2-4 mm) pe abdomenul superior, dar sunt trecătoare. Febra tifoidă netratată se remite de obicei în 1 lună.

Totuşi rata complicațiilor este mare, aparținând perforației intestinale, infecției metastatice, debilizării generale a bolnavului. *S. typhi* poate fi izolată din sânge sau fecale pentru a confirma diagnosticul. Pe parcursul bolii, deseori sunt pozitive, precoce, şi culturile din măduva osoasă. Febra tifoidă va fi tratată cu Cloramfenicol 50 mg/kg/zi oral sau i.v. timp de 2 săptămâni. Tulpinile de *S. Typhi* rezistente la cloramfenicol au apărut în Mexic, Vietnam, India şi vor fi tratate cu cefalosporine de generația a III-a sau cu fluorochinolone.

Preparatele bactericide devin de elecție în endocardite sau anevrisme infectate şi la pacienții cu anemie falciformă - la care supresia hematopoetică, corelată cu doza dată de cloramfenicol, este inacceptabilă.

Infecția bacteriană localizată poate fi ocultă clinic şi să se prezinte ca un sindrom febril nediferențiat. Abcesele intraabdominale, osteomielitele vertebrale cu *S. aureus* sau *Pseudomonas aeruginosa*, faringitele streptococice, infecțiile urinare, endocarditele infecțioase şi pneumoniile precoce pot evolua febril cu surprinzător de puține elemente clinice localizatoare. Prin urmare la pacienții care se prezintă cu febră fără elemente sugestive pentru o infecție bacteriană trebuiesc efectuate examene de urină, culturi din faringe şi sânge şi radioscopie pulmonară.

Sindroame febrile asociate unor contacte cu animale

Febra Q, bruceloza şi leptospiroza sunt boli asociate cu expunerea la dejecte ale animalelor infectate şi pot avea manifestări clinice similare.

FEBRA Q. Febra Q este o cauză de boală acută febrilă subdiagnosticată. Agentul cauzal, *Coxielal burnetii* produce o infecţie uşoara la vite. Omul se infectează prin inhalarea particulelor aerosolice infectate sau prin contact cu placenta şi lichidele amniotice ale animalelor infectate. Contactul animal infectant poate fi ignorat. De exemplu, la o epidemie de febră Q la Universitatea medicală din Colorado, 70% dintre persoanele infectate nu aveau contact direct cu animalele infectate.

Febra Q debutează caracteristic exploziv cu cefalee, deseori retrobulbară, febră înaltă, frisonete şi mialgii. Pot apare pneumonii sau hepatite, dar rareori severe. Diagnosticul se bazează în mod obişnuit pe creşterea de 4 ori a titrului anticorpilor fixatori de complement. Netratată, Febra Q durează între 2 şi 14 zile. *C. burnetii* este sensibilă la tetracicline - care trebuie folosite pentru tratament (2 g/zi/ per os -14 zile). Febra Q poate cauza endocardite, aparent ca o formă de reactivare a infecţiei. Apariţia unei hepatomegalii şi trombocitopenii la un pacient cu o endocardită aparentă dar cu hemoculturi negative poate oferi cheia pentru acest diagnostic.

LEPTOSPIROZA. Omul se infectează cu *Leptosira interrogans* prin contact cu animale infectate (câini, pisici, mamifere sălbatice, rozătoare). Expunerile în ferme, în abatoare ca şi în campinguri sau prin scăldare în ape contaminate sunt frecvente. După o perioadă de incubaţie de circa 1 săptămână, pacientul prezintă frisonete, febră, cefalee şi mialgii. Boala are deseori o evoluţie bifazică. În a 2-a fază a bolii febra este mai puţin importantă dar cefaleea şi mialgiile sunt deosebite, iar greţurile, vomele şi durerile abdominale trec pe primul plan. Meningita aseptică este manifestarea cea mai importantă în faza a 2-a, sau imună, a bolii. Sufuziunile conjunctivei bulbare cu vase vizibile "în tirbuşon" în jurul limbului sunt un semn precoce util, sugerând diagnosticul de leptospiroză. Pot apare şi limfadenopatii şi hepato-splenomegalie. Leptospiroza de asemenea poate urma o evoluţie clinică mai severă caracterizată prin disfuncţie renală şi hepatică şi diateză hemoragică. Deşi examinarea pe fond întunecat va revela leptospie în fluidele corpului, majoritatea laboratoarelor nu au capacitatea de a identifica aceste organisme. Diagnosticul este pus mai degrabă prin creşterea de 4 ori a titrului de hemaglutinare indirectă. Tratamentul antibiotic scurtează durata febrilă şi poate reduce complicaţiile. Totuşi, pentru a fi eficace, antibioticele trebuie administrate prezumtiv înaintea confirmării serologice. Terapia eficientă se face cu Penicilină G 2,4-3,6 u zilnic sau cu tetraciclină per os 2 g/zi.

Bruceloza. Brucella infectează tractul genitourinar al vitelor (*Brucella abortus*) porcilor (*Brucella suis*) sau caprelor (*Brucella mellitensis*). Omul este expus ocupaţional sau prin ingestia de produse lactate nepasteurizate. Boala acută se caracterizează prin frisonete, febră, cefalee, artralogii şi uneori limfadenopatii, hepatomegalie şi splenomegalie. În perioada bacteriemiei asociate poate fi însămânţat orice organ. Orhiepididimita este una din manifestările mai caracteristice. Cu sau fără tratament antibiotic al fazei acute, bruceloza poate da recăderi sau să intre într-o fază cronică. Brucelele pot fi izolate din sânge sau alte fluide normal sterile. Cu toate acestea, laboratorul trebuie avertizat asupra suspiciunii acestei infecţii deoarece germenul reclama condiţii speciale de creştere. Astfel, diagnosticul trebuie pus serologic. Tratamentul constă în doxyciclina 100 mg de 2 ori/zi şi rifampicina 600 mg zilnic timp de 21 zile. Trimetoprim 480, g/zi cu sulfamethoxazol 2400 mg/zi oral este o formulă alternativă acceptabilă, dar recăderile pot fi mai frecvente.

BOALA GHEARELOR DE PISICĂ. Mărirea uşor dureroasă a unui ganglion regional, asociată uneori cu febră moderată este manifestarea majoră a acestei boli cauzate de un mic bacil, *Bartonella henselae*, de obicei introdus prin zgârierea de către o pisică domestică. În majoritatea cazurilor , la locul de inoculare se dezvoltă o mica papulă sau pustulă, distal de ganglionul dureros, în următoarele 2 săptămâni după accidentul de inoculare. Cu toate că tumefierea dureroasă a ganglionului persistă obişnuit 2-4 luni, uneori mai mult, remisiunea survine aproape întotdeauna fără terapie antimicrobiană - la pacienţii imunocompetenţi.

Infecţia granulomatoasă

TUBERCULOZA. Tubeculoza extrapulmonară şi miliară se poate prezenta ca un sindrom febril. În tuberculoza diseminată, o radiografie pulomonară poate fi iniţial normală iar idr la tuberculină deseori nonreactivă. Aceasta este mai ales la pacienţii vârstnici. Febrele prelungite de origine incertă trebuie întotdeauna să sugereze această posibilitate. Biopsia hepatică şi medulară trebuiesc recomandate având deseori valoare diagnostică în boala miliară. Tuberculoza genito - urinară şi vertebrală se pot prezenta ca febre neexplicate. Cu toate acestea un istoric atent, analiza urinei, pielografia iv şi radiografia vertebrală vor revela sediul tisular afectat

Tuberculoza extrapulmonară va fi tratată cu HIN 300 mg, Rifampicină 600 mg. Ethambutol 15 mg/kg/zi si pyrazinamida 15 - 30 mg/kg/zi (maxim 2 g/zi oral), în regim zilnic pentru primele 2 luni. Apoi HIN şi RIFA continuă pentru 7 luni (şi mai mult în formele osoase). Ethambutolul poate fi oprit imediat ce germenele se dovedeşte sensibil la HIN. Corticoterapia poate fi o măsură auxiliară utilă la pacienţii cu stare toxică severă sau cu afectare a SNC (vezi Cap.97) Corticoterapia trebuie oprită imediat ce pacientul arată semne de ameliorare.

HYSTOPLASMOZA. Majoritatea celor ce trăiesc în ariile endemice ale văilor râurilor Mississippi şi Ohio au o boală febrilă subclinică, autolimitantă, ca manifestare a unei histoplasmoze acute pulmonare. Deşi pacienţii se pot plânge de junghi sau tuse, examenul fizic al toracelui este obişnuit negativ în ciuda prezenţei radiologice a unor infiltrate şi unor

adenopatii mediastinale sau biliare. Astfel, în absența unei radiografii pulmonare, componenta respiratorie inferioară a bolii este deseori ignorată. Un titru RFC minim de 1/32 sau o creștere de 4 ori în dinamică sugerează diagnosticul de histoplasmoză acută. Deși regula este o rezoluție spontană a simptomelor, prelungirea bolii peste 2-3 săptămâni poate reclama un tratament antifungic cu amfotericina B sau itraconazol

Histoplasmoza progresivă diseminată poate apare ca o reactivare a unei infecții latente la persoane cu imunitate compromisă (de ex. la cei cu SIDA) sau poate reflecta o infecție primară nestapânită sau slab controlată. La acești pacienți evoluția febrei este prelungită iar diagnosticul diferențial este cu alte cauze de FUO (febră de origine incertă). În histoplasmoza diseminată se găsesc deseori noduli sau ulcerații orofaringiene. Biopsia acestor leziuni permite un diagnostic rapid. Serologia ajută mai puțin în histoplasmoza diseminată, fiind pozitivă doar la 1/3 din cazuri; culturile și prepararea cu împregnare argentică a frotiurilor biopsiate din măduva osoasă vor stabili diagnosticul. La pacienții cu SIDA detectarea în urină a antigenului de *Histoplasma* este un semn util de infecție diseminată. Tratamentul formei diseminate este cu amfotericina B 0,5 - 0,6 mg/kg/zi iv până la o doză totală de 2-3 g. Itraconazolul 400-600 mg/zi timp de 6 - 12 luni pare o alternativă eficientă la cei ce nu tolerează amfotericina și nu au și afectare meningeană.

ALTELE: Malaria produce paroxisme febrile ce survin în unele cazuri la fiecare 48-72 ore. Diagnosticul va fi suspectat la călătorii întorși din arii endemice, la toxicomanii iv și la transfuzați. *Plasmodium falciparum* provoacă o parazitemie înaltă și se asociază cu o mortalitate mare dacă nu este recunoscută și tratată prompt. În evoluția acestei forme de malarie poate fi întâlnită și febra zilnică. Deși *Plasmodium vivax* și *Plasmodium malarie* pot da recăderi la mult timp după infecția primară, date de infecția latentă extraeritrocitară, evoluția este mai blândă. Diagnosticul de malarie se susține pe evidențierea parazitului în sângele periferic.

Multe, dacă nu chiar majoritatea bolilor infecțioase pot debuta cu febră, afectarea specifică a diverselor organe fiind subclinică sau clinică. Exemple pot fi infecțiile cu cryptococcus, coccidioides, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* ca și Psittacoza. Afectarea pulmonară prin acești agenți infecțioși tinde să aibă semne sărace la examenul fizic, radiografia toracică oferind de obicei mult mai multe precizări decât se suspectează clinic.

Febra cu exantem

Unele dintre sindroamele febrile deja discutate pot fi asociate ocazional cu erupții cutanate (Tabelul 95-4). Acest paragraf ia totuși în considerare bolile în care exantemul este unul din semnele de bază ale tabloului clinic. Cele mai severe infecții febrile cu exantem, amenințătoare cu moartea, includ meningococemia, bacteriemia stafilococică și febra pătată a Munților Stâncoși. (RMSF).

Boli bacteriene

Leziunile petești, purpura și ectyma gangrenosum sunt leziuni asociate cu bacteriemia (Cap.96). Gonococcemia diseminata cauzează veziculo-pustule hemoragice rare, răzlețite sau leziuni necrotice cu o bază eritematoasă, tipice la nivelul extremităților pe fața lor dorsală (vezi cap.107). Meningococcemia este de asemenea o cauză importantă de febră cu exantem petești care poate fi răzlețit.

TABELUL 95-4 Diagnosticul diferențial al agenților infecțioși ce produc febră + exantem

Exantem maculopapular

Enterovirus
Epstein Barr virus, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*
HIV
Virusul febrei de căpușe de Colorado
Salmonella typhi
Leptospira interrogans
V. rujeoloc
V. rubeolic
V hepatita B
Treponema pallidum
Parvovirus B 19
V. herpetic uman 6.

Veziculos

Varicella - zoster
V.Herpes simplex
V. Coxsakie A
Vibrio vulnificus

Petești cutanat

Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Rickettsia rickettsii (RMFS)
Rickettisia typhi (Tifosul murin)
Ehrlichia chaffeensis
Ecoviruși
Streptococi viridans (endocardite)

Eritrodermie difuză

Streptococi gr. A (scarlatina, sindromul șoc toxic)
Staphylococcus aureus (Sindromul șocului toxic)

Distincte

Erithema gangrenosum-*Pseudomans aeruginosa*
Erithema cronicum migrans - boala Lyme

Leziuni mucomembranoase

Faringita veziculară - v. Coxsackie A.
Petești palatale-rubeola, EBV, scarlatina (streptococ gr.A)
Erithema - sindromul șocului toxic (*S. aureus* și stretptococi de gr.A)
Leziuni ulceronodulare orale-*Hystoplasma capsulatum*
Semnul Koplick- virus rujeolic.

EBV = v. Epstein Barr; HIV = v. imunodeficienței umane; RMSF = febra pătată a Munților Stâncoși.

Toxinele bacteriene produc sindroame clinice caracteristice. Faringitele sau alte infecţii cu un streptococ producător de toxină eritrogenă pot determina o scarlatină. Eritemul difuz începe pe toracele superior şi se răspândeşte rapid, respectând palmele şi plantele. Pe mucoasa palatală se văd mici leziuni peteşiale iar pielea este aspră ca un glass-papier datorită ocluziei glandelor sudoripare. Limba are la început un strat gălbui acoperitor pentru ca să devină apoi roşie de carne crudă. Exantemul de scarlatină se vindecă cu descuamare. *Corynebacterium hemolyticum* produce de asemeni faringite şi exantem cutanat.

Sindromul şocului toxic (TSS) a fost recunoscut ca entitate clinică distinctă, prima dată în 1978 şi a devenit epidemie în 1980 şi 1981, probabil din cauza comercializării tampoanelor vaginale hiperabsorbante. Tulpinile de *S. aureus* ce produc toxina sindromului şocului toxic (TSST-1) sau alte exotoxine foarte apropiate sunt cauza sindromului. TSST- 1 este un stimulator puternic al producerii de IL1 de către macrofage şi sporeşte efectele endotoxinelor; aceste proprietăţi pot fi importante în patogenia acestui sindrom. Majoritatea cazurilor au survenit la fetele şi femeile între 15-25 ani ce foloseau tampoane. Alte condiţii includ folosirea prelungită a diafragmelor contraceptive, naşterile vaginale sau cezariene şi chirurgia nazală. La bărbaţi, TSS este produs obişnuit la infecţii superficiale şi abcese stafilococice. Pacienţii cu TSS prezintă un debut febril brutal (temperatura >40□C). hipotensiune, greţuri şi vome, diaree severă şi mialgii, urmate în cazurile severe de oligurie şi confuzie. În mod caracteristic apare o eriteodermie difuză (ca arsura solară) şi hiperemia intensă a mucoaselor. Mai târziu apare o descuamare intensa a pielii, mai ales la palme şi plante. Datele de laborator includ creşteri ale enzimelor hepatice şi musculare, trombocitopenie şi hipocalcemie. Diagnosticul se bazează pe datele clinice şi necesită excluderea altor exanteme specifice (Febra pătată a Munţilor Stâncoşi, meningococemia, letptospiroza, rujeola). Tratamentul constă în reechilibrarea volumului de sânge circulant prin administrarea de fluide iv, eliminarea tampoanelor (dacă sunt încă pe loc) şi tratament antistafilococice - cu Nafcilină 12 g/zi. iv. Pentru stafilococii rezistenţi la Nafcilină se va da Vancomycină. Pacienţii vor fi educaţi să evite tampoanele în viitor, pentru că TSS poate reapare în 4 luni de la episodul iniţial dacă se continuă folosirea acestora.

Un sindrom asemănător şocului toxic stafilococic a fost recent dovedit ca o complicaţie a infecţiilor streptococice de părţi moi sau, mai rar, consecutive cazurilor de gripă, produse tot de toxina A eriteogenă a streptococului. Tabloul clinic cuprinde celulite şi/sau fascilite cu septicemie, şoc, detreză respiratorie, insuficienţă renală şi trombocitopenie. Tratamentul constă în doze mari de Penicilină şi măsuri suportive. Mortalitatea rămâne mare (>30%) chiar cu terapie optimă.

Infecţii virale (Tabelul 95 - 5)

Exantemele asociate infecţiilor virale pot fi atât de tipice încât pot stabili fără echivoc cauza sindromului febril. Varicela - zona reclamă atenţie specială din cauza existenţei unui tratament antiviral eficace - acyclovir. La gazde normale nici varicela şi nici zona, circumscrisă specific unor dermatoame, nu necesită tratament cu agenţi antivirali. Zosterul oftalmic cere tratament antiviral deoarece se asociază cu complicaţii potenţial severe ca sindromul de compresie orbitală şi extensia intracraniană. Acyclovirul este eficient şi în direcţia atenuării severităţii varicelei la copiii cu imunitate compromisă şi a limitării expansiunii zonei la adulţii imunodeficienţi.

Boli rickettsiale

În SUA, trei boli rickettsiene sunt endemice: Febra pătată a Munţilor Stâncoşi, Febra Q şi tifosul murin. Erupţia nu este caracteristică febrei Q. Febra pătată a Munţilor Stâncoşi (RMSF - Rocky mountain spotted fever) este o denumire greşită, având în vedere că se întâlneşte în altă regiune (partea de S.E. a SUA). Agentul cauzal, *Rickettsia rickettsii* se transmite de la câine (sau animale sălbatice mici) la căpuşe şi la om. Infecţia primară survine în lunile calde, perioada de maximă activitate a căpuşelor. Circa 2 treimi din pacienţi reclamă o expunere la căpuşe.

După 2-14 zile debutează fulminant cu cefalee frontală severă, frisoane, febră, mialgii, conjunctivită şi - la un sfert din cazuri, tuse şi dispnee. În acest stadiu, diagnosticul poate fi deosebit de obscur. Exantemul apare caracteristic în zilele 3-5 de boală sub forma unor macule eritematoase de 1-4 mm pe mâini, coapse, picioare şi glezne. Pot fi afectate şi palmele şi plantele. Exantemul se extinde pe trunchi şi poate deveni peteşial. La unii pacienţi cu forme severe se poate dezvolta un sindrom de coagulare intravasculară. Diagnosticul şi instituirea terapiei corespunzătoare se va baza pe datele clinice. Reacţia de fixare a complementului este testul specific şi permite confirmarea retrospectivă a diagnosticului prin creşterea titrului. Tratamentul se face cu Cloramfenicol 50 mg/kg/zi oral sau parenteral sau Tetraciclină 25-50 mg/kg/zi, zilnic 7 zile.

Ehrlichioza umană

Ehrlichioza umană este o boală acută febrilă recent recunoscută, produsă cel mai des de *Ehrlichia chaffeensis*. Aceasta, ca şi *R. rickettsii* este transmisă prin expunerea în zonele împădurite la contactul cu căpuşa de cerb sau de câine iar boala are o incidenţa maximă în lunile de vară. De la prima sa recunoaştere în 1986, cazuri de ehrlichioză au fost diagosticate în 21 state din sud estul SUA, din Maryland până în Texas. Boala începe caracteristic cu febră, frisoane, cefalee şi mialgii şi cu o erupţie maculo-papulară descrisă la mai puţin de 1/3 din cazuri. Cu toate că boala are un spectru larg de exprimare clinică, peste jumătate dintre cei diagnosticaţi clinic prezintă şi infiltrate pulmonare; detresa respiratorie acută poate apare mai des la bătrâni, deseori asociată cu insuficienţă renală. La pacienţii netrataţi, mortalitatea poate depăşi 10% din cazurile spitalizate.

Diagnosticul prezumtiv se pune pe date clinice la pacienţii cu febră, în general asociată cu leuocopenie şi trombopenie, în urma unor înţepături de căpuşe. Tratamentul cu Tetraciclină 500 mg/zi x 7 zile este eficient în scăderea

TABELUL 95-5 Febra cu exantem în infecții virale

Virusul Coxsackie/ECHO	*Maculopapular "rubeoliform"* 1-3 mm roz pal, începe pe față și se extinde pe trunchi și extremități. "*Herpetiform*" - stomatită veziculoasă cu exantem periferic (papule și vezicule clare pe o bază eritematoasă) inclusiv palme și plante (Boala gură-mână - picior)	Vara, fără prurit sau limfadenopatii; multiple cazuri în focare sau epidemii comunitare; majoritatea cazurilor la copii.
Rujeola	Exantemul maculopapulos - eritematos începe la față și coboară cuprinzând extremitățile, inclusiv palme/plante . Petele Koplick sunt gri-bleu pe o bază roșie, pe mucoasa bucală vecină molarilor II. Rujeola atipică apare la persoane care au primit vaccin cu virus omorât, contacte de rujeolă; exantemul este urticarian și începe periferic, poate fi și vezicular sau hemoragic.	Perioada de incubație 10-14 zile. Începe cu simptome respiratorii severe, coriză, tuse, conjunctivită, apoi semnul Koplick, apoi exantem.
Rubeola	Exantem maculopapulos începând la față apoi coborând. Peteșii pe palatul moale	Incubație 12-35 zile; adenopatii retroauricular, nucal și suboccipital.
Varicella	Erupție veziculară generalizată, leziuni în stagii diferite de la macule eritematoase, la vezicule și cruste. Extensie centrifuga de la trunchi. Zoster - vezi textul.	Incubația 14 - 15 zile. Iarna-târziu - primăvara timpuriu.
V. Herpes simplex	Primitiv oral; vezicule mici orofaringiene ce ulcerează secundar; dureroase și sensibile. Recurente; margini roșii, leziuni puține (una sau mai multe) genital - vezi Cap.107.	Incubație 2 - 12 zile
Hepatita B	Prodromal la 5% din cazuri; exantem maculo papulo eritematos, urticarian.	Artralgii, artrite; teste hepatice modificate. Antigen HBs.
V. Epstein- Barr	Exantem eritematos maculo papular pe trunchi și proximal pe extremitați; ocazional urticarian sau hemoragic.	Tranzitor, la 5-10% din pacienți în prima săptămână de boală.
HIV	Exantem maculopapulos pe trunchi, poate apare ca manifestare a infecției acute.	Poate asocia febră, odinofagie, adenopatii pentru 2 săptămâni sau mai multe.

duratei și severității bolii.

Deosebirile clinice majore între ehrlichioza umană și RMSF includ manifestările cutante mai precoce, mai frecvente și mai severe în RMSF și manifestările pulmonare și scăderea caracteristică a leucocitelor mai frecvente în ehrlichioza.

Confirmare de laborator mai rapida se poate obține prin PCR.

Cel puțin o altă specie de *Ehrlichia* determină îmbolnăviri febrile în Wisconsin și Minnesota; astfel că încă nu este cunoscută extensia completă a ehrlichiozei umane.

Boala Lyme

Boala Lyme este o infecție spirochetală, multisistemică, frecventă, cauzată de *Borrelia burgdosferi* și transmisă de căpușe *Ixodes dammini*. Primele relatări se refereau la cazuri din mai multe focare majore (în N-E, Wisconsin și Minnesota, California și Oregon) dar astăzi este evident că această infecție este larg distribuită în toata America de N si Europa de Vest. La 3 zile până la 3 săptămâni după înțepătura de căpușe, despre care majoritatea pacienților nu au cunoștință, apare febra, obișnuit asociată cu cefalee, redoare de ceafă, mialgii, artralgii și erithema cronicum migrans (ECM). ECM începe cu o maculă sau papulă roșie pe locul înțepăturii; formează apoi o bordură roșie care se lărgește până la un diametru de 15 cm. Deseori se observă o clarificare parțială centrală. Centrii leziunilor pot deveni îndurați, veziculari sau necrotici. La nivelul marginii externe a bordurii pot fi găsite multiple inele roșii.

Timp de mai multe zile pot apare leziuni secundare mai mici. Leziunile sunt calde și nedureroase. De obicei asociază adenopatie regională. Leziunile cutante pălesc după circa 1 lună. După mai multe săptămâni de la debutul simptomelor, la peste 15% dintre bolnavi apar manifestări neurologice importante. Cea mai caracteristică este meningoencefalita cu afectarea nervilor cranieni și radiculoneuropatie periferică. Paralizia Bell poate apare ca un fenomen izolat; când se asociază cu febra, acest sindrom este foarte sugestiv pentru boala Lyme. În această fază în lcr se găsesc aproape 100 limfocite pe mm^3. Afectarea cardiacă se poate manifesta prin bloc atrioventricular, miopericardite sau cardiomegalie.

Afectarea articulațiilor survine eventual la 60% dintre bolnavi. La începutul evoluției, artralgiile și mialgiile pot fi destul de severe. Câteva luni mai târziu se dezvoltă deseori artrite cu tumefacție marcată, puțin dureroasă a 1-2 articulații mari, tipic la genunchi. Episoadele de artrită pot recidiva luni sau ani; la aproape 10% din pacienți artrita devine cronică și apar eroziuni ale cartilagiilor și oaselor. Diagnosticul se

suspectează pe date clinice şi se confirmă prin demonstrarea anticorpilor IgM antispirochetali care ating maximul între săptămânile 3-6. Creşterea nivelului total al IgM din sânge, cuprinzând şi IgM din complexele imune şi crioglobulinele. Nivelul IgM reflectă activitatea bolii şi este predictiv pentru afectările neurologice, cardiace şi articulare. Cu toate acestea, studiile serologice nu sunt precise. Titrul anticorpilor poate fi negativ în perioada precoce a bolii iar un tratament antibiotic precoce poate stopa răspunsul în anticorpi. Lichidul sinovial conţine în jur de 25.000 celule/ml, în majoritatea neutrofile.

Tratamentul manifestărilor precoce ale bolii Lyme cu doxiciclină 100 mg x2/zi timp de 14 - 21 zile previne de obicei complicaţiile. Meningita, cardiopatia sau artrita vor fi tratate cu penicilina G, 20 milioane/zi sau cu ceftriaxonă i.v. 4 g/zi timp de 14 -21 zile. Dacă apar recăderi vor fi necesare tratamente repetate.

Febra cu adenopatii

Multe boli infecţioase se asociază, în anumite grade, cu limfadenopatia (Tabelul 95-6). Cu toate acestea, în unele, limfadenopatia este o manifestare majoră a bolii. Acestea pot fi împărţite în continuare după tipul generalizat sau regional al adenopatiei.

Limfadenopatia generalizată

Sindroamele mononucleozice sunt cauze importante de febră şi limfadenopatie generalizată.

SINDROAME MONONUCLEOZICE

Virusul Epstein Barr (EBV). Aproximativ 90% dintre adulţii americani au dovada serologică a infecţiei cu EBV; majoritatea infecţiilor sunt subclinice şi survin înaintea vârstei de 5 ani sau cumva în perioada adolescenţei.

Mononucleoza infecţioasă clinic manifestă apare de obicei târziu, în adolescenţă, după contact intim cu purtători orafaringeni asimptomatici de EBV. Pacienţii dezvoltă Odinofagie, febră şi limfadenopatie generalizată şi uneori cefalee şi mialgii. 5-10% dintre bolnavi au un exantem tranzitor ce poate fi macular, urticarian sau peteşial. Deseori sunt prezente peteşii palatale, la fel şi faringita care poate fi exudativă. Limfadenopatia cervicală, afectând în mod particular lanţurile limfatice posterioare, este proeminentă, deşi în alte grupe superficiale este obişnuită. Splina este minimal mărită la 50 % din bolnavi. Deşi rareori, anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia, encefalita sau meningita seroasă, sindromul Guillain-Barré, hepatita sau ruptura splenică pot domina tabloul clinic. În trei sferturi din cazuri este prezentă o limfocitoză absolută. Cel puţin o treime din aceste limfocite au aparenţa atipică: mari, cu citoplasmă vacuolată bazofilă, contur deseori deformat prin contactul cu alte celule şi nuclei excentrici lobulaţi. Studii imunologice arată că unele limfocite B sunt infectate cu EBV şi că celulele implicate în limfocitoză sunt mai ales celule T capabile de agresarea limfocitelor purtătoare de virus. Limfocitele atipice nu sunt proprii doar mononucleozei infecţioase, ele pot fi văzute şi în alte boli virale.

Infectarea cu EBV a limfocitelor B stimulează producerea de anticorpi policlonali. Anticorpii contra eritrocitelor străine (heterofili) sunt utili în diagnostic. Cu toate acestea, testele diagnostice rapide - cum este testul Monospot, au înlocuit pe scară largă necesitatea determinării anticorpilor heterofili. Testul Monospot este sensibil şi specific; rezultatele fals pozitive apar rareori la pacienţi cu limfom sau hepatită. Unii pacienţi cu infecţie EBV demonstrează apariţia întârziată a anticorpilor heterofili. Recurgerea la determinarea anticorpilor specifici EBV este necesară doar în cazuri atipice, cu anticorpi heterofili negativi; Prezenţa anticorpilor IgM anti-antigen capsidic viral pune diagnosticul de mononucleoză infecţioasă acută. Apariţia anticorpilor faţă de antigenul nuclear EBV este de asemenea sugestivă pentru infecţia EBV.

Evoluţia mononucleozei infecţioase este surprinzător de benignă chiar la pacienţii cu complicaţii nervoase. Febra se remite după 1-2 săptămâni, deşi se mai poate menţine un grad de oboseală. Ocazional pacienţii pot avea un sindrom persistent sau recurent cu febră, cefalei, faringită, limfadenopatie, artralgii şi evidenţă serologică de infecţie cronică activă EBV. Pacienţii vor fi trataţi simptomatic. Pentru odinofagie poate fi util acetaminofenul. Antibioticele şi în particular ampicilina vor fi evitate. Folosirea ampicilinei produce un exantem la aproape toţi pacienţii cu infecţie EBV, fenomen ce poate fi o cheie de diagnostic. Corticosterozii sunt indicaţi în cazurile rare cu afectări hematologice serioase (trombocitopenie, anemie hemolitică) sau în iminenţa de obstrucţie a cailor respiratorii. Suprainfecţiile acute bacteriene faringiene şi abcesele periamigdaliene vor fi avute în vedere în cazurile de evoluţie septică, neobişnuită. Diagnosticul diferenţial în mononucleoza fără anticorpi heterofili este arătat în tabelul 95.-7.

TABELUL 95-6 **Boli infecţioase asociate cu limfadenopatie generalizată dar cu alte manifestări clinice dominante**

Virale	Rujeola, rubeola, hepatita B
Bacteriene	Scarlatina, Bruceloza, leptospiroza, tuberculoza, sifilis, boala Lyme.

Infecţia cu virusul citomegalic (CMV). Studii serologice arată că majoritatea adulţilor au fost deja infectaţi cu CMV. Incidenţa maximă a infecţiei este în perioada perinatală (transmisă prin alăptare) şi în timpul decadelor 2 şi 4. CMV împarte cu celelalte herpesviride capacitatea de a se reactiva, mai ales la pacienţii imunosupresaţi.

Două moduri de transmitere a CMV au importanță deosebită în dezvoltarea limfadenopatiei la adulți - altfel sănătoși. CMV se poate transmite sexual. Sperma este o sursă excelenta pentru izolarea virusului. Frecvența anticorpilor specifici anti - CMV și execreția virală activă sunt deosebit de mari la masculii homosexuali. Transfuziile de sânge comportă un risc de transmitere a CMV în jurul a 3% pe unitatea de sânge. Acest risc devine substanțial în situații de chirurgie pe cord deschis sau de transfuzii multiple pentru alte afecțiuni.

Infecția primară cu CMV determină aproximativ 50% din cazurile de mononucleoza cu anticorpi heterofili negativi. Distincția între infecția CMV sau EBV poate fi imposibilă doar pe date clinice. Totuși, CMV tinde sa afecteze populația mai vârstnică (medie 29 ani) și produce îmbolnăviri mai blânde și poate avea tablou clinic tifoidic - adică produce febră cu adenopatii discrete sau deloc. Formele severe, rare, de afectare neurologică sau hematologică ce apar în infecția EBV sunt posibile și în cazul CMV. În plus mai pot fi întâlnite pneumonii sau hepatite (ce pot fi granulomatoase). Izolarea CMV din urina sau sperma și demonstrația conversiei anticorpilor (testul de imunofluorescență indirectă sau fixarea de complement) de la negativ la pozitiv, sunt utile în stabilirea etiologiei Totuși, în grupuri ca homosexualii masculi, la care excreția asimptomatică de CMV este frecventă, simpla izolare a virusului nu este suficientă pentru determinarea etiologiei unei adenopatii. Mononucleoza cu CMV este o boală autolimitantă care nu necesită și nu răspunde la terapie specifică. Infecția CMV la pacienții imunocompromiși poate sa fie amenințătoare cu moartea; în aceste situații boala răspunde deseori la tratament îndelungat cu ganciclovir sau foscarnet.

Toxoplasmoza dobândită acută. *T. gondii* este dobândită prin ingestia oociștilor ce contaminează carnea și alte alimente sau prin contact cu fecale de pisică. În anumite zone geografice, cum este Franța, 90% din populație are serologie pozitivă pentru infecția cu *Toxoplasma*. În SUA, în jurul vârstei de 50 ani, serologie pozitivă se găsește cam la 50% din persoane. Între 10 și 20% din adulții normali fac infecție simptomatică. Aceștia se prezintă cu un sindrom asemănător mononucleozei, deși mai pot apare un exantem maculopapulos, dureri abdominale date de adenopatiile mezenterice sau retroperitoneale, și corioretinită. Adenopatiile deosebit de mari și afectarea unor grupări neobișnuite (occipital, lombar) pot necesita biopsie ganglionară pentru a exclude limfomul. În cazurile obișnuite, cel mai des observată este localizarea cervicală. În total, totuși, toxoplasma survine în mai puțin de 1% din cazurile de îmbolnăviri mononucleozice.

TABELUL 95-7 Diagnosticul diferențial al mononucleozei infecțioase fără anticorpi heterofili prezenți

Mononucleoza EBV (mai ales la copii)
Infecția cu CMV
Toxoplasmoza acută
Angina streptococică
Hepatita B
Infecția acută HIV

Histologic, infecția cu toxoplasma este sugerată de distensia locală a sinusurilor cu macrofage și histiocite ce estompează marginile centrilor germinativi și hiperplazie foliculară reactivă. Toxoplasmoza dobândită acută este sugerată de conversia anticorpilor la imunofluorescența indirectă, de la negativ la pozitiv, sau o creștere de peste 4 ori a titrului. Uzual, titrul depășește 1/1000 și se asociază cu o creștere a anticorpilor specifici IgM. Toxoplasmoza acută dobândită este în general autolimitantă la persoanele imunologic competente și nu necesită o terapie specifică. Afectarea semnificativă a ochiului este o indicație pentru tratamentul cu pirimetamină plus sulfadiazină.

Boala granulomatoasă. Tuberculoza diseminată, histoplasmoza și sarcoidoza pot fi asociate cu limfadenopatia generalizată deși pot predomina anumite localizări. Biopsia ganglionară arată granuloame sau hiperplazie nespecifică.

Limfopatia generalizată persistentă (PGL). Pacienții infectați cu HIV (vezi capitolul 108) pot prezenta ganglioni măriți în cel puțin 2 localizări extrainghinale, persistenți cel puțin 3 luni, prin aceasta constituind un criteriu standard de diagnostic pentru PGL. Pe măsura creșterii severității deficitului imun se pot asocia și alte simptome ca febră, sudorații nocturne, oboseală, diaree și scădere ponderală. Între persoanele aparținând grupului de risc crescut pentru SIDA, prezența limfadenopatiei generalizate ar putea indica și un sarcom Kaposi, infecție CMV, toxoplasmoză, tuberculoză, criptococoză, limfomul cu celule B sau sifilisul. Biopsia ganglionară este rareori necesară la o persoană cu PGL în cursul infecției HIV. Un test serologic la Laboratorul de cercetări a bolilor venerice este necesar pentru a exclude un sifilis secundar. De asemenea se va face și idr la tuberculină.

Limfadenopatia regională

Infecția cu piogeni. *S. aureus* și streptococii de grupa A pot produce limfadenite acute supurative. Grupările ganglionare cel mai des afectate sunt submandibulare, cervicale, inghinale și axilare - în aceasta ordine. Ganglionii sunt măriți (>3 cm) sensibili și duri sau fluctuenți. În teritoriul presupus al infecției se pot găsi piodermite, angine sau infecții periodontale. Pacienții sunt febrili și au leucocitoza. Ganglionii fluctuenți vor fi aspirați prin puncție. Pe de altă parte, terapia antibiotică va fi orientată în direcția celor mai comuni patogeni. Penicilina G este indicată în infecțiile streptococice sau mixte cu anaerobi, faringiene sau periodonatale. Afectarea pielii sugerează o posibilă infecție stafilococică și are indicație pentru Nafcilină sau dicloxacilină. Dozajul și calea de administrare a preparatelor vor fi dictate de severitatea infecției.

TUBERCULOZA. Scrofulii - sau adenita tuberculoasă cervicală prezintă o evoluție subacută sau cronică. Febra, dacă este prezentă este mică. La nivelul gâtului se palpează o masă compactă ganglionară. Dacă agentul patogen este *Mycobacterium tuberculosis*, sunt prezente și alte localizări ale infecției active. Agentul cel mai frecvent întâlnit la copiii

din SUA este *Mycobacterium scrofulaceum*. Infecţia cu acesta sau cu alte mycobacterii nontuberculoase, rezistente la tratament, necesită de obicei excizia chirurgicală.

BOALA GHEARELOR DE PISICĂ. Limfadenopatia cronică regională evocă acest diagnostic prin contactul cu pisica sau urmând unei zgârieturi de pisică. Studii histopatologice indică originea infecţioasă a bacteriei gram negativă. La aproape o săptămână după zgârietură se poate dezvolta local o papulă sau pustulă. După o săptămână apare şi adenopatia regională. Ganglionii pot fi sensibili (uneori deosebit de) sau doar măriţi (1-7 cm). Febra, dacă este prezentă, este mică. Tumefacţia ganglionilor persistă mai multe luni. Biopsia ganglionară arată granuloame necrotice cu celule gigante şi abcese stelate înconjurate de celule epiteliale. În primele 4 săptămâni de boală, pe biopsie pot fi evidenţiaţi bacili gram negativi pleiomorfi prin coloraţia de impregnare argentică Warthin - Starry. Diagnosticul se sprijină de obicei pe datele clinice. Recent este disponibil un test ce evidenţiază anticorpii specifici anti Bartonella (la centrele de control şi prevenire a bolilor).

Evoluţia este de obicei autolimitantă şi benignă la persoanele imunocompetente dar poate ameninţa cu moartea la persoane cu mare deficit imun. Nu se cunoaşte un tratament eficient în aceste situaţii severe. Pe un număr mic de cazuri s-au descris reuşite aparente cu eritromicină, doxyciclina sau preparate antimycobacteriene.

FEBRA ULCEROGLANDULARĂ. Cauza clasică a febrei ulceroglandulare este Tularemia. Sindromul este dobândit prin contactul cu carnea sau fluidele unui iepure infectat sau în urma înţepăturii de căpuşe infectate. Pacienţii au febră şi frisoane, o leziune ulcereativă cutanată la locul de inoculare şi adenopatie regională dureroasă. Când infecţia este contractată prin contact cu iepuri, leziunea cutanată este obişnuit localizată la degete sau mâini iar adenita este epitrochleană sau axilară. În cazul transmiterii prin căpuşe, ulceraţia este la extremităţile inferioare, regiunea perianală sau la trunchi iar adenita este femurală sau inghinala. Majoritatea cazurilor se diagnostichează serologic, frotiurile gram fiind negative iar culturile sunt problematice privind izolarea agentului cauzal *Francisella tularensis*. Creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi pune diagnosticul. Pacienţii trebuie trataţi prezumptiv cu streptomicină 15 - 20 mg/kg/zi timp de 7-10 zile.

FEBRA OCULO - GLANDULARĂ. Conjunctivita cu adenopatie preauriculară poate apare în tularemie, boala ghearelor de pisică, sporotrichoză, limfogranulomul venerian, listerioză şi în infecţia cu adenovirusuri.

LIMFADENOPATIA INGHINALĂ. Limfadenopatia inghinală asociată unor boli cu transmitere sexuală (vezi Capitolul 107) poate fi uni sau bilaterală. În sifilisul primar tumefacţia ggl. este discretă, dură şi nedureroasă. Limfogranulomatoza veneriană determină aderenţe sensibile iniţial pentru ca mai târziu să se găsească mase ganglionare, uneori aderente la pielea supraiacentă care capătă o tentă roşietică. Limfadenopatia din şancroid este mai des unilaterală, foarte dureroasă şi compusă din fuziunea mai multor ganglioni. Adenopatia inghinală sensibilă mai apare şi în infecţia primară cu herpes simplex genital.

CIUMA. Ciuma bubonică prezintă de obicei febră, cefalee şi o masă mare ganglionară inghinală sau axilară ce evoluează la supuraţie şi abcedare spontană. Ciuma trebuie avută serios în vedere la un bolnav acut cu expunere posibilă la purecI şi rozătoare în Sud- Vestul SUA. Dacă se suspectează ciuma, trebuie să se execute hemoculturi şi culturi din aspiratul de puncţie ganglionară şi se va institui tratament cu Tetraciclină 30 - 50 mg/kg/zi plus streptomicină 20-30 mg/kg/zi. Frotiurile gram.din aspiratul ganglionar arată bacili gram negativi în două treimi din cazuri. Un test de imunofluorescenţă permite un diagnostic specific rapid, posibil de efectuat la centrele de control şi prevenţie a bolilor.

FUO (Fever of undeterminated origin)

Febrele de origine nedeterminată - termenul se aplica bolilor febrile cu valori >101° F şi durată de cel puţin 3 săptămâni şi care rămân nediagnosticate după 3 zile de spitalizare - sau trei vizite la cei neinternaţi. Dezvoltarea testelor neinvazive de diagnostic a condus la noi categorii de FUO. Acestea include: (1) FUO clasice pentru care etiologia obişnuită include infecţii, cancere, boli inflamatorii şi febre medicamentoase; (2) FUO neutropenice (≤500 leucocite/ mm^3), cu infecţii perianale sau periodontale, candidemie şi aspergiloză drept cauze majore; (3)FUO asociate infecţiei HIV, având ca cele mai importante cauze o infecţie cu *Mycobacterium avium* complex, tuberculoza, limfomul non Hodgkin, febra medicamentoasă şi infecţia CMV şi (4) FUO nosocomiale - cu tromboflebite septice, colita cu *Clostridium difficile* şi febre medicamentoase - ca posibilităţi diagnostice majore. Evaluarea unei FUO rămâne printre cele mai dificile probleme ridicate unui clinician Majoritatea bolilor ce cauzează FUO sunt tratabile, făcând ca consecinţele diagnosticului să fie deosebit de recompensante. Anamneza şi examenul fizic minuţioase sunt de neînlocuit. Ele trebuiesc repetate frecvent pe parcursul internării, la fel cum chestionarea frecventă a pacientului poate evoca un eveniment cheie în istoricul bolii sau un semn clinic ce poate apare pe parcursul evoluţiei. Aceste chei pot orienta noi serii de determinări diagnostice. Pacienţii cu FUO trebuie convinşi a fi cercetaţi pentru HIV dacă a existat risc de infecţie sau dacă examenele auxiliare clinice sau de laborator sugerează această infecţie (de ex. limfadenopatii generalizate, limfocitopenia).

Se va recurge la biopsii din leziuni cu efectuare de frotiuri şi culturi pentru germeni patogeni. În multe situaţii, totuşi, pot să nu apară chei de diagnostic sau acestea nu se verifică. În aceste cazuri o medulogramă poate descoperi o boală granulomatoasă sau neoplazică, chiar în absenţa vreunor semne clinice de afectare medulară.

La fel, biopsia hepatică poate elucida etiologia unei FUO, dar rareori în absenţa semnelor clinice sau de laborator de afectare hepatică. Laparotomia exploratoare este în general inutila în absenţa vreunor semne clinice sau de laborator sugestive pentru o patologie abdominala. Progresele recente în tomografia computerizată permit discernerea

necesității unei laparotomii în FUO. Dacă tuberculoza rămâne o posibilitate rezonabilă după cercetarea minuțioasă pentru stabilirea diagnosticului, poate fi inițiat un tratament empiric antituberculos pentru perioada de așteptare a rezultatelor de la însămânțările din măduva osoasă, ficat și urină.

Tabelul 95-8 indică diagnosticele finale ale unui studiu de peste 100 cazuri de FUO observate în decada 1970-80. Studii mai recente pe cazuri de FUO exprimă creșterea incidenței FUO asociate stărilor maligne, o oarecare scădere a abceselor intraabdominale odată cu creșterea sensibilității examenelor CT și identificarea mai frecventă a unor boli febrile virale prelungite mai ales cu CMV la adolescenți și adulți tineri.

Tabelul 95-8 doar enumeră ordinea posibilităților de diagnostic ce trebuie avute în vedere. Numărul cazurilor din fiecare categorie nu este prezentat, dată fiind variabilitatea mare a frecvenței în timp și spațiu a acestor diagnostice. Bolile infecțioase au fost cauza la aproape o treime din aceste cazuri. O altă treime au fost neoplazii iar restul au reprezentat bolile de colagen, granulomatoase și altele.

Cauze ale FUO

Infecții

Abcesele reprezintă aproape o treime din cazurile de FUO.

TABELUL 95-8 FUO*

Infecții
Abcese intraabdominale
Subfrenic
Splenic
Diverticular
Ficat și arbore biliar
Pelvin
Mycobacteriană
Citomegalovirus
Infecții de tract urinar
Sinuzită
Osteomielită
Infecții de cateter
Alte infecții
Boli neoplazice
Neoplasme hematologice
Limfom non Hodgkin
Leucoză
Boala Hodgkin
Altele
Tumori solide
Boli de colagen
Boli granulomatoase
Diverse
Febre simulate
Nediagnosticate

(*) După Larson EB, Featherstone HJ, Febra de origine nedeterminată. Diagnostic și supraveghere a 105 cazuri 1970- 1980. Medicine 61: 269 - 292, 1982 Williams and Wilkins Company-Baltimore 1982.

Majoritatea sunt intraabdominale sau pelviene dat fiind faptul că abcesele localizate în alte părți (pulmonare, cerebrale, țesuturi moi) sunt ușor de evidențiat radiografic sau clinic.

Abcesele intraabdominale survin în general ca o complicație după operații sau drenări de conținut visceral cum se poate vedea după perforația unui diverticul calonic. Surprinzător, abcesele abdominale voluminoase pot avea puține semne localizatoare. Aceasta este valabil în special la bătrâni și la gazde imunodeficiente. Abcesele hepatice (vezi Capitolul 102) apar consecutiv unei inflamații biliare sau a intestinului subțire; în ultimul caz bacteriile ajung în ficat prin sângele portal. Mai rar, traumatisme închise pot predispune la abcese hepatice sau splenice. Abcesele hepatice, splenice, sau subdiafragmatice sunt în general diagnosticate ușor de ecografie sau CT. Oricum, diagnosticul unui abces intraabdominal poate fi dificil știind că abcese, chiar mari, în spațiile pericolonice pot fi greu deosebite de haustrațiile colonice pline cu lichid la examenul CT. Scintigrafia cu Gallium sau cu leuococite marcate, ecografia sau examenul baritat pot fi utile în astfel de suspiciuni cu imagine CT neconcludentă.

Infecțiile endovasculare (endocardite infecțioase, anevrisme micotice, plăci de aterom infectate) sunt cauze neobișnuite de FUO, știind că hemoculturile sunt în general pozitive - doar dacă pacientul nu a primit antibiotice în ultimele 2 săptămâni. Infecțiile de catetere vasculare sunt în general asociate cu bacteriemie, doar dacă infecția nu este limitată la locul de inserție. Diagnosticul unei infecții endovasculare este mai dificil când hemoculturile sunt negative și infecția este dată de germeni lent cultivabili sau pretențioși - ca *Brucella spp. C. Burnetii* (Febra Q) sau *Haemophilus spp.* Dificultatea este și mai mare în diagnosticarea pacienților care au primit tratament antibiotic. Dacă este suspectată o endocardită, hemoculturile trebuie încercate la cel puțin o săptămână de la întreruperea terapiei, laboratorul de bacteriologie trebuind avertizat sa caute germeni pretențioși iar la ecografia în plan dublu se va căuta existența de vegetații valvulare. Dacă ecografia bidimensională dă rezultat echivoc, se poate recurge la ecocardiograma transesofagiană. Ocazional suspiciunea unei infecții valvulare poate fi suficient de mare pentru a justifica un tratament antibacterian empiric pentru o endocardită prezumtivă cu hemoculturi negative.

Deși majoritatea pacienților cu osteomielită acuză dureri la locul infecției, semnele localizatoare pot lipsi și pacientul să acuze febră. Scintigrafia osoasă cu Tehnețiu pirofosfat sau cu gallium demonstrează fixarea la sediul osteomielitei dar un rezultat pozitiv nu este întotdeauna specific unei infecții. Examinarea în rezonanță magnetică nucleară (RMN) poate fi deosebit de utila în diferențierea sediului osos sau de țesuturi moi a infecției.

Infecțiile mycobacteriene, în general cu *M. tuberculosis*, sunt cauze importante de FUO. Pacienții cu imunitatea celulară deficitară prezintă un risc deosebit pentru tuberculoza diseminată, iar infecția ocultă este întâlnită deosebit de frecvent la pacienți vârstnici sau cei cu insuficiență renală sub hemodializă. Febra poate fi singurul semn al acestor infecții. I.d.r. la PPD este deseori negativă atât la pacienții imunocompromiși ca și la persoane anterior sănătoase cu tuberculoză diseminată. La unii pacienți examinarea minuțioasă a radiografiei pulmonare evidențiază

calcificări apicale sau cicatrici în lobii superiori sugestive pentru o infecţie tuberculoasă reactivată. O voalare difuză, deseori subtilă cu aspect radiografic în " boabe de mei" cel mai bine apreciată în vedere laterală toracică, este foarte sugestivă pentru tuberculoza diseminată. În această situaţie biopsia transbronşică sau pe plămân deschis va stabili diagnosticul. Aspecte radiologice similare mai pot fi întâlnite în sarcoidoză, micoza diseminată. (ex. histoplasmoza) si carcinomatoză. Biopsia de măduvă osoasă sau hepatică evidenţiază deseori granuloame iar culturile din biopsii sunt pozitive în 50-90% din cazurile de tuberculoză diseminată.

Infecţii virale ca cele produse de CMV sau EBV pot produce febră prelungită. Ambele infecţii pot fi întâlnite la adulţi tineri, sănătoşi. Pacienţii transfuzaţi riscă o infecţie CMV acută posttransfuzională. Pacienţii cu transplant de organ pot prezenta reactivări ale unei infecţii CMV latente, cu febră, leucopenie şi afectare pulmonara şi hepatică. În infecţia EBV deseori există tumefacţii ganglionare iar frotiurile de sânge periferic evidenţiază de obicei o limfocitoză cu număr crescut de limfocite atipice. Rareori tabloul sangvin este întârziat cu mai multe săptămâni după apariţia febrei. Diagnosticul poate fi clarificat printr-un test Monospot pozitiv. Febra neexplicată poate fi o complicaţie a infecţiei cu HIV; majoritatea acestor febre aparţin complicaţiilor cu germeni oportunişti (vezi Capitolul 108).

Infecţiile urinare joase, simple, sunt uşor diagnosticate prin simptome şi analiza urinei. Infecţiile complicate ca abcesele perirenale sau prostatice pot fi oculte şi să se prezinte ca FUO. În general există anamnestic episoade de infecţii urinare sau afecţiuni ale tractului urinar. În abcesele prostatice prostata este de obicei dureroasă la tuşeul rectal. În cazurile suspecte de abcese perirenale sau prostatice, examenele de urină trebuie repetate dacă sunt normale iniţial, deoarece sedimentul poate fi alterat intermitent. Majoritatea acestor leziuni vor fi detectate ecografic sau la CT - scan.

Deşi majoritatea pacienţilor cu sinuzite au simptome localizatoare, infecţia sinusurilor paranasale se poate prezenta, rar, doar cu febră, mai ales printre pacienţii spitalizaţi care au suferit intubări naso-traheale sau naso-gastrice. Radiografia de sinusuri relevă prezenţa de fluid în sinusuri. Infecţia de sinus sfenoidal poate fi dificil de evidenţiat în absenţa unor incidenţe speciale sau a unui examen CT - scan.

Bolile neoplazice

Neoplasmele determină în jur de o treime din cazurile FUO. Unele tumori, mai ales hematopoietice şi hipernefroamele eliberează pirogeni endogeni. În altele mecanismul febrei este mai puţin clar, dar poate implica eliberarea de pirogeni de către celulele inflamatorii ce infiltrează sau înconjoară tumora. Limfoamele se pot prezenta ca FUO; de obicei există tumefacţii ganglionare şi ale splinei. Unele limfoame prezintă tumefacţii doar ale ganglionilor intraabdominali; aceste tumori pot fi vizibile la CT scan. Leucozele se pot prezenta de asemenea ca FUO, uneori cu tablou de sânge periferic normal. Medulograma va arăta însă creşterea numărului de blaşti. Carcinoamele renale, mixomul atrial, carcinomul primar hepatocelular şi tumorile metastatice hepatice, de asemenea pot avea aspect de FUO. Anomaliile funcţionale hepatice (mai ales fosfataza alcalină) sunt obişnuite în aceste cazuri, cu excepţia mixomului atrial

Mixomul poate fi suspectat în prezenţa unui suflu cardiac şi a unor embolizări multi - sistemice (simulând endocardita) şi este uşor diagnosticat la ecocardiograma. Studiile radiografice ale abdomenului şi retroperitoneului (CT - scan sau ecografic) detectează în general celelalte tumori. În diagnosticul diferenţial mai trebuie considerat şi carcinomul de colon, ştiind că peste o treime din aceşti pacienţi prezintă o febră moderată, febra fiind uneori singurul semn de boală.

Alte cauze de FUO

Bolile vasculare de colagen reprezintă aproximativ 10% din cazurile cu FUO. Lupusul eritematos sistemic este diagnosticat uşor serologic şi reprezintă o proporţie mică de cazuri cu FUO. Vasculitele rămân o cauză importantă de FUO şi trebuie suspectate la acei pacienţi cu "embolizări/ infarctizări" sau cu "afectări multisistemice". Arterita cu celule gigante va fi avută în vedere la pacienţii vârstnici cu FUO, mai ales la cei cu simptome de polymialgie reumatică (vezi Capitolul 85). Artrita reumatoidă juvenilă, sau boala Still se poate prezenta ca FUO cu simptome articulare. Un exantem pasager, adenofagie, adenopatii şi leucocitoză pot fi văzute în aceasta boală ce se diagnostichează pe date clinice în absenţa altor cauze potenţiale de febră.

Bolile granulomatoase fără o etiologie definită au fost asociate cu FUO. Sarcoidoza este o boală granulomatoasă multi - sistemică afectând deseori plămânii, pielea şi ganglionii. Majoritatea pacienţilor sunt alergici la testele cutanate. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea pe biopsiile de măduvă, ficat, plămân sau alte ţesuturi a unor granuloame discrete, noncazeoase. Hepatita granulomatoasă se poate prezenta cu febră prelungită, ocazional de mai mulţi ani. Titrul seric al fosfatazei alcaline este de obicei crescut; biopsiile hepatice relevă granuloame fără să demonstreze vreo altă etiologie.

Un număr de afecţiuni diverse, inclusiv boala Crohn, febra mediteraneană familială şi hipertrigliceridemia explică restul cazurilor de FUO. În diagnosticul diferenţial se vor căuta întotdeauna şi febra medicamentoasă şi tromboembolismul pulmonar. O minoritate semnificativă a cazurilor de FUO (aproximativ 10%) rămâne fără diagnostic după cercetări minuţioase. Majoritatea acestor pacienţi au depăşit o boală nediagnosticată autolimitantă, în timp ce alţii, mai puţin de 1/10 dintre ei, vor dezvolta ulterior, după supravegheri de mai mulţi ani, boli serioase de fond.

FEBRA SIMULATĂ SAU PROVOCATĂ. Pacienţii cu febră simulată sau indusă prezintă doar probleme etice şi terapeutice. Odată ce este avută în vedere posibilitatea simulării sau provocării, relaţiile medic-pacient se schimbă. Tipic, medicul se poate baza pe buna credinţă a pacientului. În cazul unei boli simulate sau provocate, medicul trebuie să

se detaşeze de această relaţie pentru a stabili diagnosticul. Pacienţii din această categorie sunt caracteristic tineri, mai ales femei. Mulţi au fost sau sunt în profesiuni corelate cu sănătatea. De obicei bine educaţi, aceşti pacienţi îşi manipulează familia, prietenii şi medicul. În aceste condiţii un medic nou poate aborda pacientul mai detaşat şi cu o perspectivă mai bună a cazului.

Cheia febrei simulate este absenţa aparenţei toxice în ciuda valorilor mari de temperatură, absenţa concordanţei febră/puls ca şi a variaţiei vesperale fiziologice a curbei. Febra suspectă falsă poate fi probată prin repetarea imediată a măsurătorii în prezenţa sorei sau medicului. Folosirea termometrelor electronice permite înregistrarea corectă şi rapidă a temperaturii pacientului (vezi Cap. 112).

Autoinjectarea unor substanţe pirogene, de obicei medii de cultură bacteriene, urină sau fecale pot produce bacteriemii cu febră înaltă; de obicei aceste episoade bacteriemice sunt polibacteriene şi intermitente, deseori sugerând diagnosticul de abcese intraabdominale. Oricum, pacienţii cu bacteriemie auto - indusă par remarcabil de bine între episoadele febrile, în contrast cu majoritatea pacienţilor cu abcese. Surprinderea unor bacteriemii polimicrobiene la pacienţi altfel sănătoşi trebuie să sugereze posibilitatea unei infecţii autoinduse. Ingestia ilicita de medicamente cunoscute de pacient că produc febră pot reprezenta de asemenea probleme dificile de diagnostic. Cheile pentru demonstrarea unor boli autoinduse sunt subtile. Pacienţii sunt deseori emoţional imaturi; unii îşi exagerează importanţa şi îşi fabrică istorice necorelate. Unii par deosebit de serioşi privind boala ca şi încercările suferite de diagnostic şi tratament. În unele situaţii interviul cu membrii familiei poate oferi cheile pentru posibilitatea unor boli simulate sau autoprovocate. Confirmarea diagnosticului este crucială şi, în multe cazuri, necesită percheziţionarea camerei bolnavului spitalizat. Cu toate că majoritatea vor nega rolul lor în producerea sau simularea bolii, diagnosticul trebuie explicat, psihiatrul putând avea rol esenţial. Aceşti pacienţi complicaţi riscă să-şi inducă boli ameninţătoare cu moartea; unii răspund la sfaturile psihiatrice.

BIBLIOGRAFIE

Dinarello CA, Cannon JG, Wolff S: New concepts of the pathogenesis of fever. Rev Infect Dis 1988; 10:168-169.

Durack D, Street A: Fever of unknown origin-reexamined and redefined. În Remington J, Swartz M (eds.): Current Clinical Topics in Infectious Diseases. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, pp 35-51.

Knockaert D, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med 1992; 152:51-55.

96

Bacteriemia

Sindromul septic, răspunsul sistemic la un proces infecţios este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate pentru pacienţii spitalizaţi. Un progres esenţial în ultima decadă constă în înţelegerea mai bună a fiziopatologiei sepsisului. Noile mijloace terapeutice în curs de testare în sindromul septic sunt rezultatul direct al elucidării mecanismelor moleculare ale sepsisului şi o aplicare practică a tehnicilor moderne de biochimie şi biologie moleculară în scopul unei terapii raţionale.

Bazele definiţiilor curente ale sindromului septic şi ale stărilor corelate sunt prezentate în tabelul 96-1 şi în figura 96.1. Infecţia, definită prin prezenţa agenţilor microbieni patogeni în locuri normal sterile, poate fi simptomatică sau inaparentă. Bacteriemia implică prezenţa organismelor ce pot fi cultivate din sânge. Septicemia implică bacteriemia de mai mare severitate. Sepsisul indică stările clinice în care există evidenţa atât a infecţiei cât şi a răspunsului sistemic la infecţie (febră sau hipotermie, tahicardie, tahipnee, sau leucocitoză leucopenie). Sindromul septic presupune un grad crescut de severitate cu evidenţa alterării perfuziei organelor, cu una din următoarele: hipoxemie, oligurie, stare confuzivă sau nivel crescut de lactat seric.

Sepsisul sever reprezintă un grad şi mai avansat de compromitere organică. Socul septic indică sepsis plus hipotensiune în pofida încărcării adecvate cu fluide i.v.

Socul septic refractar este definit ca un şoc cu durata peste o oră fără să răspundă la încărcarea lichidiană şi/sau la vasopresoare. Agresiunile neinfecţioase (de ex. arsurile termice, traumatisme severe, pancreatite severe, anumite toxine, terapie cu anticorpi monoclonali pentru rejetul de transplant) pot fi de asemenea asociate cu o reacţie sistemică severă stimulând un sindrom septic. Termenul *de Sindrom de răspuns inflamator sistemic* (SIRS) conţine atât cauzele infecţioase cît şi neinfecţioase ale răspunsului inflamator profund cu simptome şi semne de afectare sistemică; sindromul septic este cauza predominantă a SIRS..

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa sepsisului şi a deceselor asociate acestuia au crescut dramatic în SUA. Sistemul naţional de supraveghere a externărilor din spital a demonstrat creşterea numărului de septicemii diagnosticate de la 164.000 în 1979 la 425.000 cazuri în 1987. Septicemia a fost asociată cu o mortalitate de 25,3% în 1987, fiind a treizecea cauză de moarte în SUA între 1979 şi 1987

Sistemul naţional de infecţii nosocomiale indică o creştere mascată în frecvenţa septicemiilor cauzate de infecţii gram pozitive în ultimii 15 ani. Ratele cele mai mari de septicemii contractate în spital se înregistrează la pacienţii din oncologie, la arşi şi traumatizaţi sever şi în secţiile de copii cu risc crescut. Infecţiile bacteriemice contractate în spitale se asociază cu prelungirea spitalizării cu 7,4 zile şi peste 4.000 dolari cheltuiţi în plus pentru fiecare caz. Germenii cel mai frecvent izolaţi în hemoculturi includ stafilococi, streptococi, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* şi *Pseduomonas aeruginosa*. Izolările de fungi din hemoculturi sunt mai rare. Factorii epidemiologici majori care au contribuit la incidenţa crescută a sepsisului includ creşterea numărului de pacienţi imun compromişi prin chemoterapie mai intensă, prin îmbătrânirea populaţiei şi prin folosirea agresiva a unor proceduri mai invazive şi chirurgie complexă. Tabelul 96-2 enumera germenii importanţi în sindromul septic aşa cum se corelează cu diverşi factori ai gazdei. Factorii care au influenţat negativ supravieţuirea în stările de

TABELUL 96-1 Definiţiile sepsisului şi tulburările corelate

Tulburarea	Definiţia
Infecţia	Microorganisme într-un loc normal steril; subclinică sau simptomatică
Bacteriemie	Bacterii prezente în sânge; poate fi tranzitorie
Septicemia	La fel ca bacteriemia dar de severitate sporită
Sepsis	Evidenţa clinică a infecţiei plus răspuns sistemic la infecţie (febră sau hipotermie, tahicardie, tahipnee, leucocitoză / leucopenie).
Sindrom septic	Sepsis plus perfuzie alterată a organelor (hipoxemie, oliogurie, confuzie)
Sepsis sever	Sindrom sepsis plus hipotensiune / hipoperfuzie
Şoc septic	Sepsis cu hipotensiune în pofida resuscitării lichidiene adecvate; pacienţii sub vasopresoare pot să nu fie hipotensivi când anomaliile de tip hipoperfuzie sunt evidente
Şoc septic refractar	Şoc cu durata peste o oră rezistent la administrarea de fluide şi/sau vasopresoare
Sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS)	Varietate largă de insulte (infecţioase şi neinfecţioase) care declanşează răspunsuri sistemice profunde; Sindromul septic este un subset al SIRS

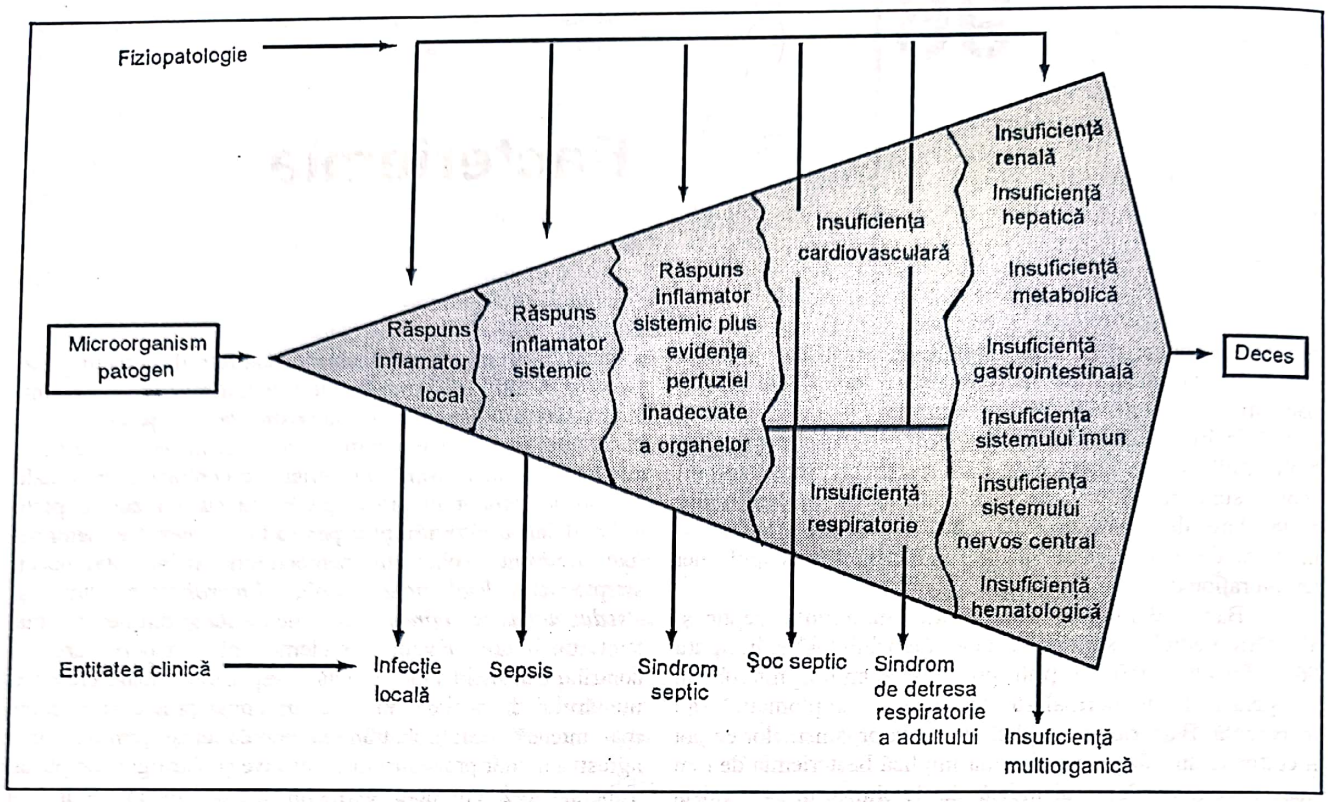


Figura 96-1.

Evoluția naturală a procesului septic

bacteriemie au inclus severitatea bolii de fond, inițierea întârziată a terapiei antimicrobiene adecvate, virulența patogenului (de ex. *P aeruginosa*) vârstele extreme, sediul infecției (respirator > abdominal > urinar) transmiterea nosocomială, infecția polimicrobiană și dezvoltarea complicațiilor de insuficiența organica (sindrom de detresă respiratorie a adultului ARDS, anuria, coagularea diseminata intravasculară (DIC), comă.

TABELUL 96-2 Microorganismele implicate în sindromul septic, în relație cu factori ai gazdei

Factori ai gazdei	Germeni cu importanță deosebită
Asplenie	Germeni încapsulați: *S pneumoniae Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, bacillus* (DF-2)
Ciroza	*Vibrio, Yersinia, Salmonella* spp, alți bacili gram (-) germeni încapsulați
Alcoolism	*Klebsiella* spp. *S. pneumoniae*
Diabet	Mucormicoza și *Pseudomonas* spp. *Escherichia coli*
Steroizi	Tuberculoza, fungi, virusuri herpetice
Neutropenie	Enterobacteriacee, *Pseudomonas, Aspergillus, Candida* și *Mucor* spp, *Staplyhococcus aureus*
Disfuncție celule T	*Listeria, Salmonella* și *Mycobacterium* spp, virusuri herpetice (v. herpes simplex, citomegalovirus, varicela-zoster).

Când este evidentă disfuncția a 2 sau mai multe sisteme afectate, trebuie pus diagnosticul de MSOF (multiorgan sistem failure) (insuficiența pluriorganică) Mortalitatea crește proporțional cu numărul organelor sistemice afectate și este în jur de 100% când sunt insuficiente 4 sau mai multe sisteme.

PATOGENIA

Patogenia sepsisului se conformează în mare parte răspunsului complex al gazdei față de patogeni invadatori. (Figura 96.2) Lipopolizaharidul din peretele germenilor gram-negativi sau endotoxina, este reprezentativ pentru o clasă largă de produși bacterieni implicați în determinarea sindromului de șoc septic. Componenții peretelui bacteriilor gram pozitive - ca acidul teichoic și peptidoglicanul induc răspunsuri inflamatorii similare cu cele produse de endotoxine. Intr-adevăr, sindromul septic poate complica infecții cu bacterii, virusuri, fungi, rickettsii, mycobacterii și paraziți. Patogenia șocului implică o serie de modificări incluse de patogenul invadant sau produsele sale și este realizat printr-o cascadă de reacții ale gazdei. De exemplu, endotoxina activează coagularea, fibrinoliza și complementul atât pe cale directă cât și indirect prin efectele

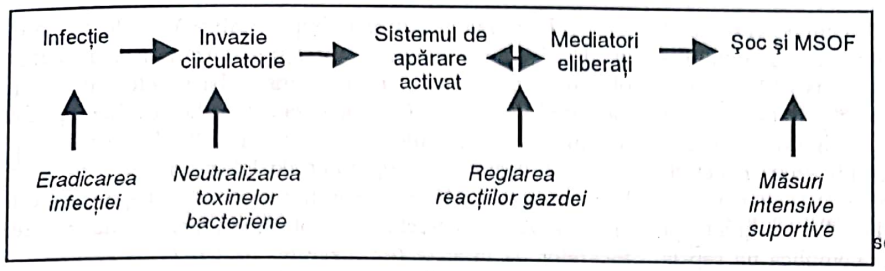


Figura 96-2

.Patogenia şi tratamentul sindromului septic.

asupra trombocitelor, macrofagelor, neutrofilelor şi hepatocitelor.

Endotoxina induce producerea în macrofage a numeroase citokine proinflamatorii, incluzând TNF - alfa IL1, IL6, IL8, gama interferon şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G.CSF). Fiecare dintre aceste citokine exercită efecte multiple legate direct sau indirect de dezvoltarea şocului septic şi fiecare citokină modulează producţia proprie şi pe cea a altor mediatori şi - în unele cazuri - acţionează sinergic cu una sau mai multe alte citokine. Aceste citokine de origine macrofagică pot stimula de asemenea limfocitele B şi T, celulele natural -Killer (NK) şi celulele măduvei osoase. Mediatorii eliberaţi din macrofage pot stimula generarea în limfocitele T a altor substanţe - IL-2, IL-4 şi IL-10 şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi macrofage (GM-CSF).

Endotoxina stimulează metabolismul fosfolipidului de membrană, ducând la generarea factorului de activare plachetară şi a altor metaboliţi bioactivi ai acidului arachidonic, inclusiv prostaglandine şi leukotriene. Aceşti compuşi, la rândul lor, exercită o varietate de efecte sinergice şi antagoniste pe endoteliul vascular, fibra musculară netedă, trombocite şi leucocite şi astfel contribuie la, sau modulează fenomenele fiziopatologice asociate şocului septic. Endotoxina poate servi, de asemenea, ca cofactor de declanşare a producerii în granulocite a radicalilor oxidativi toxici. În cele din urmă entotoxina, induce producerea de β-endorfine (care sunt implicate în patogenia sepsisului) la fel şi de hormoni contrareglatori ca glucagonul, cortisolul şi catecholaminele ce se pot opune anumitor acţiuni şocogene ale endorfinelor şi altor mediatori.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Manifestările clinice ale sindromului sunt multiple şi deseori nu orientează etiologic (Tabelul 96-3).Clinicianul se confruntă cu problema recunoaşterii din timp şi a diferenţierii între multiplele etiologii posibile ale SIRS astfel încât să pornească terapia corespunzătoare. Pacienţii cu tablou clinic de sepsis de etiologie incertă trebuiesc trataţi pe prezumţia unei infecţii bacteriemice. Recoltarea promptă de hemoculturi din localizările existente va fi imediat urmată de terapia antibiotică pentru cei mai probabili agenţi patogeni.

Febra şi frisoanele sunt obişnuit prezente, dar pacienţii în vârsta sau debilitaţi (îndeosebi cei cu insuficienţe renală sau hepatică) pot să nu dezvolte febră. Poate apare hipotermie, de obicei asociată cu un prognostic prost. Una din cheile precoce de recunoaştere a unui proces infecţios sistemic este hiperventilaţia şi alcaloza respiratorie.

Manifestările cutanate din sepsis pot apare cu orice agent infecţios si pot reprezenta, la un moment dat, semnul cel mai precoce al sindromului septic. Stafilococii şi streptococii pot fi asociaţi cu celulite sau eritrodermii difuze - prin tulpinile toxigene. Bacteriemia cu bacterii gram negative se poate asocia cu o leziune cutanată denumită ectimea gangrenosum (leziuni rotund- ovalare de 1-15 cm cu halou eritematosşi centru vezicular sau necrotic). Deşi ectima gangrenosum este mai frecvent asociată cu *P. aeruginosa, Aeromonas, Klebsiella, E coli* şi *Serratia* pot cauza de asemenea această leziune (vezi şi Capitolul 101). Bacteriemia cu *Neisseria meningitidis* este deseori recunoscută prin tabloul de peteşii şi leziuni hemoragice urmate rapid de şoc septic progresiv.

Sindromul septic este asociat caracteristic cu hipotensiune şi oligurie. La mulţi pacienţi hipotensiunea răspunde iniţial la fluide iv. Alţi pacienţi evoluează de la stadiul iniţial de hipotensiune, tahicardie şi vasodilataţie (şocul cald) la paloare intensă, vasoconstricţie şi anurie (şocul rece). Dintre toate cauzele infecţioase ale sindromului septic, bacilii gram negativi induc şoc cel mai frecvent; până la 35% dintre pacienţii cu sepsis gram negativ dezvoltă şoc, cu mortalitate variind deseori între 40 şi 70%.

Pe măsură ce progresează sindromul septic, funcţia miocardică se deprimă tot mai mult. Aceasta complică mult terapia cu fluide şi necesită monitorizare continuă cardiao-pulmonară într-o secţie de terapie intensivă.

TABELUL 96-3 **Semne şi simptome indicatoare ale sindromului septic**

Febră, frisoane
Hiperventilaţie
Hipotermie
Modificarea stării mentale
Hipotensiune
Leuco şi trombopenie
Insuficienţe organice: plamâni, rinichi, ficat, cord, coagulare diseminată intravasculară

Complicațiile pulmonare ale sindromului septic sunt frecvente. ARDS (NB: detresa respiratorie acuta a adultului) caracterizată prin Pa02 < 50 mm Hg în ciuda $FI0_2$ > 5o%, infiltrate alveolare difuze și presiune capilară pulmonară < 15 mm Hg, apar la 10 - 40% din pacienții cu sindrom septic și sunt cel mai frecvent corelate cu germenii gram negativi. ARDS poate fi agravată prin administrarea nejudicioasă de fluide i.v. în încercarea de a spori debitul cardiac. Insuficiența mușchilor respiratori poate de asemenea complica un sepsis și contribui semnificativ la morbiditate și mortalitate.

Majoritatea pacienților cu sepsis au leucocitoză cu neutrofilie. Poate apare leucopenie, cel mai des prin bacteriemii profuze, dar și în infecții virale sistemice severe. Alcoolicii și vârstnicii sunt mai frecvent expuși la leucopenie asociată sepsisului. Trombopenia și evidența unei coagulopatii survin la până la 75% din cazurile cu bacteriemie cu bacili gram negativi. Coagularea diseminată intravasculară survine la cca. 10% din pacienții septici.

Insuficiența renală în sindromul septic este multifactorială și depinde în grade diferite de gazdă, de germen și de terapia administrată. Cel mai des în sepsis, la baza disfuncției renale stă necroza tubulară acută, posibil secundară hipotensiunii, depleției de fluide circulante sau citokinelor eliberate în sindromul septic.

Leziuni tubulointerstițiale, produse de unii germeni și/sau de terapia antimicrobiană, pot fi de asemenea întâlnite.

Hemoragia digestivă superioară poate fi o complicație amenințătoare cu moartea la bolnavii septici cu coagulopatie sau trombocitopenie. Pot apare disfuncții hepatice cu evidența unui icter colestatic sau prin leziuni hepatocelulare. In cazuri de bacteriemii cu bacili gram negativi apare deseori "hiperbilirubinemia de sepsis" cu alterări minime ale altor enzime hepatice. Creșteri mari ale transaminazelor indică de obicei un ficat de șoc; aceste anomalii se rezolvă repede odată cu restaurarea presiunii sanguine.

Hipoglicemia poate complica sindromul septic și să fie o cauză a suferinței cerebrale cu confuzie sau convulsii, ce poate fi corectată. Hipoglicemia apare mai frecvent la cei cu boli cronice de ficat.

DIAGNOSTIC

Evaluarea inițială a pacientului cu un posibil sindrom septic începe, ideal, cu o anamneză minuțioasă. Totuși, la cei cu sindrom septic intens, diagnosticul se va susține pe datele examenului fizic, anamneza necesară urmând a fi făcută după corectarea hemodinamică, efectuarea recoltărilor bacteriologice și inițierea unei terapii antibiotice empirice. Atenția trebuie îndreptată pe bolile de fond sau pe predispozițiile la sepsis, pe infecțiile și tratamentele antibiotice anterioare, pe informații orientative bacteriologic și pe simptomele sugerând localizarea infecției. Anamneza deplasărilor, a riscurilor din mediul pacientului și a oricărui contact cu agenții infecțioși vor fi urmărite cu atenție. Esențiale pentru alegerea terapiei sunt și informațiile privind complicațiile unor tratamente anterioare (ex. toxice sau alergice).

Examinarea fizică trebuie focalizată pe descoperirea cheilor de diagnostic al infecției și localizărilor ei. Trebuiesc obținute specimene pentru examene bacteriologice. De la pacientul bacteriemiC, două sau trei hemoculturi permit identificarea germenilor în 89 respectiv 99% din cazuri.

Alegerea investigațiilor de laborator necesare se va baza pe manifestările clinice. Importanța lor diagnostică este crucială. Aceste cercetări sunt obișnuit țintite pe identificarea focarelor de infecție (ex. examinarea lcr, CT - scan) și pe evaluarea indicațiilor manoperelor chirurgicale (drenarea unor abcese, îndepărtarea unor corpi străini etc.).

TERAPIA

Timpul nu permite amânarea terapiei antimicrobiene până se confirmă bacteriologic bacteriemia sau sursa de infecție în cazul pacienților cu sindrom septic. Cheia terapiei sepsisului este recunoașterea din vreme a răspunsului sistemic și începerea terapiei înaintea instalării hipotensiunii și complicațiilor.

Pacienții cu sindrom septic, mai ales dacă sunt hipotensivi, sunt probabil cel mai bine îngrijiți în secția ATI. Terapia sepsisului și șocului septic este esențial compusă din antibiotice, administrarea adecvată de fluide, oxigen și vasopresoare. Antibioticele alese vor reflecta condiția epidemiologică (vezi Tabelul 96-2), riscul de rezistență și localizarea potențială a infecției. Până la completarea informațiilor despre rezultatul culturilor sau a altor investigații la pacientul septic este necesară o terapie antibiotică empirică de spectru larg, acoperind atât germenii gram pozitivi cît și pe cei gram negativi. Începerea terapiei antibacteriene empirice este esențială pentru supraviețuirea acestor pacienți. Imediat ce culturile permit identificarea etiologiei specifice, antibioticelor vor fi schimbate cu preparate țintite pe agentul etiologic respectiv.

Limitele terapiei curent disponibile pentru sepsis și șocul septic sunt exprimate de ratele încă mari de mortalitate asociate acestei boli în ciuda progreselor în terapia antibiotică și tehnicilor de terapie intensiva. Atitudinea standard în terapia sepsisului și a șocului septic este cruciala. Dacă se recunosc stadiile variate ale patogeniei șocului septic, începând cu invazia agentului patogen și culminând cu marile dezordini fiziopatologice asociate sindromului de șoc septic, terapia curentă se adresează doar stadiilor inițial și final ale procesului (vezi Fig.96-1) și 96.-2).Puține sunt terapiile ce țintesc etape intermediare ale patogeniei șocului septic, chiar dacă aceste trepte domină procesul în sindromul septic complet instalat. Noile strategii urmăresc tentative de amplificare selectivă sau de modulare a reacțiilor gazdei contra agentului patogen sau produselor acestuia. Țintele sunt bacteria, endotoxina (sau alt produs bacterian) celulele gazda reactive la endotoxină, mediatorii produși de aceste celule și celulele agresate de mediatorii induși sub activarea endotoxinei (vezi (Fig. 96-2).

O evaluare multicentrică a anticorpilor monoclonali împotriva endotoxinei a demonstrat un beneficiu modest asupra supraviețuirii pacienților cu bacteriemie confirmata cu

bacili gram negativi şi nici un beneficiu la alţi pacienţi cu sindrom septic. Sunt în curs de evaluare noi strategii folosind anticorpi anti-Tumor Necrosis Factor.

BIBLIOGRAFIE

Bone RG: The patogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115:457-469.

Hoffman WD: Anti-endotoxin therapies in septic shock. Ann Intern Med 1994;120:771-783

Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993;328:1471-1477.

Young L: Sepsis syndrome. *In* Mandell GM, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. New York, Churchill-Livingstone, 1995, pp 690-705.

Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al.: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1991; 324: 429-436.

97

Infecţiile sistemului nervos

Infecţiile SNC (sistemul nervos central) se plasează de la formele septice, fulminante, diagnosticate prompt, la îmbolnăviri indolente ce solicită investigaţii exhaustive pentru definirea prezenţei lor şi a cauzelor respective. Sfârşitul, din punct de vedere al stării neurologice, şi supravieţuirea depind în mare măsură de întinderea leziunilor SNC înaintea începerii tratamentului eficient.

Prin aceasta este esenţial ca medicul să se mişte repede, pentru un diagnostic rapid şi un tratament eficient, adecvat. Evaluarea iniţială trebuie, totuşi, să ţină cont nu numai de urgenţa începerii tratamentului antibiotic al unei meningite bacteriene dar şi de riscurile efectuării unei puncţii lombare în cazul unei infecţii neurologice locale sau a unor leziuni de masă.

Pacienţii cu infecţii SNC se prezintă de obicei cu o combinaţie de febră, cefalee, alterarea stării mentale, depresia senzoriului, convulsii, semne neurologice de focar şi redoare de ceafă. Anamneza şi examenul fizic duc la puncţia lombară (Tabel 97.1) şi la proceduri neuroradiografice care oferă elementele de diagnostic. Ordinea în care se efectuează acestea este esenţială. Un istoric subacut, între 7 zile şi 2 luni de cefalee unilaterală, cu semne neurologice de focar şi/sau convulsii implică prezenţa unor leziuni de masă ce poate fi sau nu infecţioasă. În acest caz, în primul rând, se va recurge la o procedură imagistică; puncţia lombară este potenţial periculoasă putând precipita herniereа substanţei cerebrale chiar şi în absenţa unui edem papilar evident. În contrast, pacienţii internaţi cu simptome fulminante de febră, cefalee, letargie, confuzie şi redoare de ceafă trebuie puncţionaţi cât mai repede şi, dacă se obţin elemente patologice, să se instituie tratament antibiotic pentru o prezumtivă meningită bacteriană. Dacă nu este clară distincţia între infecţia SNC focală sau difuză sau dacă este dificil de evaluat - ca la pacientul comatos, se va proceda la culturi din sânge, faringe, iar după începerea terapiei antibiotice se va face o examinare CT scan de urgenţă. Dacă aceasta nu este posibilă, puncţia lombară va fi amânată în funcţie de căpătarea convingerii că nu există riscuri de herniere cerebrală. Inevitabil, aceasta înseamnă că unii pacienţi vor primi antibiotice parenteral cu câteva ore înainte să se efectueze puncţia lombară. În meningitele acute bacteriene, 50% din culturile LCR se vor negativa după 4-12 ore de la instituirea terapiei antibiotice. Culturile vor fi negative cu şi mai mare probabilitate dacă agentul patogen este un pneumococ sensibil. Dacă infecţia SNC este în realitate o meningită bacteriană, modificările LCR vor fi încă suficient de sugestive pentru diagnostic ştiind ca pleiocitoza cu neutrofile şi hipoglicorahia (nivel scăzut al glucozei în LCR) persistă obişnuit cel puţin 12-24 ore după instituirea terapiei antibiotice. Mai mult, frotiurile colorate gram (sau testul de latex-aglutinare pentru antigene bacteriene) din LCR vor indica agentul patogen chiar şi după negativarea culturilor din LCR. Culturile din sânge şi nasofarinx, efectuate înaintea introducerii terapiei, sunt şi ele în măsură să izoleze agentul patogen, cunoscută fiind frecvenţa mare a izolărilor din aceste locuri. Obiceiul de a trata prompt infecţiile suspecte ale SNC. ("întâi deschizi şi apoi baţi la uşă") este de multe ori salvator şi nu compromite diagnosticul şi conduita în mod semnificativ. Modalitatea de a folosi imagistica CT este bună doar la adulţi cu infecţii SNC dobândite comunitar (în afara spitalelor). La copii, CT-scan reclamă o sedare forte, şi prin urmare, trebuie rezervată unor indicaţii mai stringente.

Armat cu datele clinice şi cu rezultatele puncţiei lombare şi CT - scan clinicianul trebuie să decidă asupra unei cauze probabile şi să elaboreze un plan de primă intenţie terapeutică şi de evaluare definitivă. Sarcina este simplificată prin urmărirea următoarelor elemente:

1. Este o gazda normală? Spectrul bolilor SNC şi cauzele lor se amplifică dramatic la gazdele imunocompromise (Tabelul 97-2). Posibilitatea infecţiei cu HIV trebuie rezolvata prin serologie. Infecţia HIV primară poate da manifestări la nivelul SNC înaintea seroconversiei, necesitând teste suplimentare (de ex. antigenul p24 sau prin PCR) dacă suspiciunea este suficient de mare (vezi capitolul 108).
2. Există contacte relevante? Contactul cu persoane cu sifilis, tuberculoză sau HIV pot conduce la îmbolnăvirile respective. Căpuşele pot transmite boala Lyme sau febra pătată iar ţânţarii- encefalite arbovirale. Contactul cu animale sau consumul de lactate nepasteurizate sugerează o bruceloză. Rezidenţa în regiunile văilor Mississippi şi Ohio sporeşte riscul de histoplasmoză şi blastomicoză; coccidioidomicoza este endemică în regiunile semiaride din Sud-vest. Călătoriile şi rezidenţa în special în ţările în curs de dezvoltare pot sugera cisticercoză, echinococoză şi malarie cerebrală.
3. Pacientul are meningită, encefalită sau meningoencefalită. În forma acută, subacută sau cronică? Distingerea lor

TABELUL 97-1 Alterările tipice ale LCR în infecţiile SNC

Infecţia	Nr. celule	Neutrofile	Glucoza	Proteine mg/dl
Meningită bacteriană	500-10.000/µl	>90%	<40 mg/dl	>150
Meningită aseptică	10-500/µl	Timpuriu>50%; târziu<20%	normal	<100
Encefalită herpetică	0-1000/µl	<50%	normal	<100
Meningită tuberculoasă	50-500/µl	Timpuriu >50%; târziu <50%	<30 mg/dl	>150
Meningită luetică	50-500/µl	<10 %	<40 mg/dl	<100

restrânge considerabil diagnosticul diferenţial şi formează baza secţiunii ce va urma. Sindromul meningean constă în febră, cefalee şi redoare de ceafă. Confuzia sau depresia stării de conştienţă poate surveni ca encefalopatie metabolică la pacienţi cu meningite bacteriene acute. Convulsiile sunt rare şi pot sugera implicarea unor procese ca tromboza unor vene corticale. În contrast, encefalita se caracterizează prin confuzie, modificări de comportament, scăderea nivelului de conştienţă, semne de focar şi convulsii (focale sau grand mal). O prezentare sugestivă de encefalită ridică o varietate largă de posibilităţi, total diferite de cele ale meningitelor bacteriene.

MENINGITELE

Meningita este o inflamaţie a leptomeningelor cauzată de procese infecţioase şi neinfecţioase. Cele mai frecvente tipuri de meningite infecţioase sunt bacteriene, virale, tuberculoase şi fungice. Cele mai frecvente cauze neinfecţioase sunt hemoragia subarahnoidiană, cancerele şi sarcoidoza. Meningita infecţioasă este considerată în 3 categorii - acută bacteriană, aseptică şi subacută sau cronică.

Meningita bacteriană acută

Epidemiologie

Trei sferturi din cazurile de meningită bacteriană survin la vârste sub 15 ani. *Neisseria meningitidis* produce îmbolnăviri sporadice sau epidemice în colectivităţi închise. Majoritatea cazurilor survin iarna şi primăvara şi afectează copiii sub 5 ani vârstă. *Haemophilus influenzae* determină o meningită şi mai selectivă a copilăriei cu majoritatea cazurilor dezvoltate în jurul vârstei de 10 ani. Infecţiile sunt sporadice, deşi cazuri secundare pot apare la contacţii apropiaţi. Incidenţa meningitei cu *H. influenzae* a scăzut semnificativ odată cu folosirea largă a vaccinurilor conjugate eficiente. În contrast, meningita pneumococică este o boală întâlnită la toate grupele de vârstă. Loturi clinice extensive de adulţi spitalizaţi în urmă cu 20 de ani au arătat o frecvenţă de 68% pentru meningitele pneumococice, 18% meningococice şi 10% cu *H. influenzae*. La spitalul universitar din Cleveland, în perioada 1972 - 81, frecvenţa relativă a fost de 40% pneumococi, 30% meningococi şi 20% *H. influenzae*, resimţindu-se faptul că infecţii serioase cu *H. influenzae* (nontipabil) sunt în creştere a frecvenţei la adulţi.

Contactul strâns cu un pacient cu infecţie meningococică sau cu *H. influenzae* este deosebit de important în dezvoltarea unor cazuri secundare de meningită sau altă formă clinică de infecţie (sepsis, epiglotită). De exemplu, riscul unei boli meningococice este de 500 - 800 ori mai mare la cei în contact strâns cu un pacient cu meningită meningococică, decât la restul populaţiei. Purtătorii asimptomatici faringieni de *H. influenzae* pot de asemenea răspândi infecţia la contacţi.

TABELUL 97-2 Meningite şi meningoencefalite la gazdă imunocompromisă

Anomalia	Agentul infecţios
Deficit de Complement (C_6 - C_8)	*Neisseria meningitidis*
Splenectomie şi/sau deficit de anticorpi	*Strept. pneumoniae* *Haemophilus influenzae* Entero virusuri
Anemia falciformă	*Neisseria meningitidis* *Strept. pneumoniae* *Haemophilus influenzae*
Scăderea imunităţii celulare	*Listeria monocitogenes* *Criptococcus neoformans* *Toxoplasma gondii* *Hystoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis* *Mycobacterium tuberculosis* *Treponema pallidium* J.C. virus Cytomegalovirus.

Patogenie şi fiziopatologie

Germenul care determină majoritatea meningitelor comunitare colonizează tranzitor faringele sau nasofaringele unor persoane sănătoase. Meningita poate apare la gazde nonimune, consecutiv unei bacteriemii pornite de la o localizare respiratorie superioară (meningococ, *H. influenzae*) sau pneumonie, sau prin propagare directă de la focare contagioase de infecţie (sinusuri, mastoide).

Patogenia unei meningite acute bacteriene este cel mai bine înţeleasă pentru boala meningococică. Starea de purtător survine când menigococul aderă la celulele epiteliale faringiene prin structuri filamentoase speciale numite pili. Producerea de IgA - protează de către speciile patogene de *Neisseria* favorizează absenţa prin inactivarea IgA - factor major de apărare locală a gazdei împotriva colonizării. Germenii penetrează şi traversează mucoasa până în ţesutul subepitelial unde se multiplică la pacienţii receptivi şi produc bacteriemie. Localizarea germenilor la nivelul LCR nu este prea bine înţeleasă dar se presupune că depinde de proprietăţile invazive ale polizaharidelor capsulare care permit traversarea barierei hemato-encefalice. Imunitatea este

conferită de anticorpii bactericizi şi este probabil câştigată prin colonizarea precoce a faringelui cu meningococi nepatogeni şi alte bacterii antigenic cross-reacting. Prezenţa anticorpilor blocanţi IgA poate spori susceptibilitatea la infecţie la unele persoane.

Tabelul 97-2 prezintă factorii gazdei ce conferă un risc particular de meningite. Meningita bacteriană rămâne cantonată strict la nivelul leptomeningelor şi nu difuzează la ţesuturile parenchimatoase subiacente. Deficitele neurologice globale sau focale se dezvoltă din cauza afectării vaselor meningiene şi ale spaţiului subarahnoidian; în plus, nervii cranieni şi ţesutul cerebral pot fi afectaţi de inflamaţia de vecinătate, edem şi cicatrici ca şi de dezvoltarea unei hidrocefalii - obstructive. Meningitele cu enterobacteriacee survin în special la persoane sever debilitate sau la persoane cu leziuni meningiene posttraumatice, postoperatorii sau cu infecţii parameningiene.

TABELUL 97-3 Prezentarea meningitelor bacteriene fără predominanţă polimorfonucleară neutrofilă

Antecedente de terapie antimicrobiană
Meningite cu *Listeria monocytogenes*
Meningite tuberculoase
Meningite sifilitice

Tabloul clinic

Pacienţii cu meningită bacteriană pot prezenta febră, cefalee, letargie, confuzie, iritabilitate şi redoare de ceafă. Există 3 modalităţi de debut. În jur de 25% din cazuri debutează brutal, fulminant; mortalitatea este mare în aceste situaţii. Mai des, simptoamele meningiene progresează în 1-7 zile. În final, meningita poate complica, după 1 - 3 săptămâni, o afecţiune de tip respirator superior; diagnosticul este mai dificil la acest grup. Rareori, nu mai mult de un simptom sau semn neurologic se suprapune peste tabloul unei infecţii respiratorii, agravând - o peste tabloul obişnuit. Redoarea de ceafă lipseşte în aproape 1/5 din tabloul cazurilor de meningită, mai ales la cei foarte mici, la bătrâni şi la comatoşi. Un exantem eritematos sau purpuric este prezent la 1/2 din bolnavii cu meningococemie; deşi nepatognomonică, purpura palpabilă este foarte sugestivă pentru infecţia cu *N - meningitidis*. În jur de 20% dintre bolnavii cu meningite acute bacteriene au convulsii şi o proporţie similară au semne neurologice de focar.

Diagnosticul de laborator

Lcr de meningită acută bacteriană conţine obişnuit 1000-10000 celule / µl, în majoritatea neutrofile (vezi Tabelul 97-1) Glucoza scade sub 40 mg, iar titrul proteinelor creşte peste 150 mg/dl la majoritatea pacienţilor. Frotiurile din lcr colorate gram sunt pozitive în 80 - 88% din cazuri. Sunt necesare totuşi unele precauţii: numărul celulelor poate fi mai mic (rareori chiar zero) în cursul meningitelor meningococice sau pneumococice. De asemenea la pacienţii care au primit antibiotice anterior, puncţiei lombare poate apare o predominantă a celulelor mononucleare (Tabelul 97-3). O pleiocitoză similară cu mononucleare mai poate fi întâlnită în meningitele cu *Listeria monocitogenes*, tuberculoasă şi acută sifilitică. Frotiurile colorate gram din lcr pot fi negative sau interpretate greşit când meningita este produsă de *H. influenzae*, *N. meningitidis* sau *L. monocitogenes*; prezenţa de diplococi gram negativ şi a cocobacililor poate fi greu de deosebit, mai ales pe fondul roşu al masei celulare amorfe din sediment. În plus, bacteriile tind să fie polimorfe în lcr şi pot lua forme atipice. În cazul *Listeriei*, nr. de colonii în lcr este mic (10^3/ µl). Dacă interpretarea frotiului gram din lcr este incertă, se recomandă un antibiotic cu spectru larg până ce se va cunoaşte şi rezultatul culturilor. Dacă frotiurile iniţiale colorate gram nu conţin germeni, aceştia pot fi evidenţiaţi în sediment după centrifugarea a 5 ml. lcr.

Culturile din lcr, sânge şi alte fluide din leziuni purpurice şi din secreţia nasofaringiană sunt deseori pozitive. Ultimele menţionate sunt deosebit de utile la pacienţii deja trataţi cu antibiotice înaintea spitalizării, ştiind că majoritatea acestor antibiotice nu ating nivele substanţiale în secreţiile nasofaringiene.

Recunoaşterea meningitelor poate fi dificilă consecutiv traumatismelor sau operaţiilor neurochirurgicale, ştiind că simptomatologia şi datele de laborator ale infecţiei pot să fie dificil de deosebit de cele ale traumei. Un nivel scăzut al glicorahidiei indică de obicei infecţia dar mai poate fi întâlnită şi după hemoragia subarahnoidiană. Agentul cauzal, caracteristic o enterobacterie gram neg. poate să fi fost deja cultivat dintr-un alt loc, extraneural, cum ar fi o plagă sau urina. Sensibilitatea deja cunoscută a acestor germeni, deja izolaţi, poate fi astfel de mare utilitate în alegerea tratamentului iniţial al meningitei.

La toţi pacienţii cu meningite cu *S. Pneumoniae*, *H. influenzae* şi germeni neobişnuiţi sau infecţii mixte se vor executa radiografii de sinusuri şi mastoide pentru a exclude focarele de infecţie parameningiene.

Diagnostic diferenţial

Meningita acută bacteriană clasică seamănă cu foarte puţine alte boli. Abcesele cerebrale rupte pot fi avute în vedere, mai ales când numărul celulelor în lcr este neobişnuit de mare şi sunt prezente şi semne neurologice de focar. Focarele parameningiene de infecţie dau obişnuit febră, cefalee şi semne locale; lcr arată caracteristic o pleiocitoză modestă neutrofilică si proteinorahie moderat crescută dar glicorahia este obişnuit normală. La pacienţii cu meningită bacteriană care au primit deja un tratament antibiotic, lcr poate fi steril dar persistă pleiocitoza neutrofilică şi există hipoglicorahie. În faza iniţială a meningitelor virale sau tuberculoase, pleiocitoza poate fi predominant neutrofilică. Examinarea repetată oricum va arăta virajul progresiv către o predominanţă a mononuclearelor. Meningoencefalita acută virală este greu de deosebit clinic de meningita bacteriană;

evoluția constantelor și a datelor clinice decide de obicei diagnosticul.

Tratament și evoluție

Meningita bacteriană necesită instituirea promptă a unor antibiotice adecvate. Dacă frotiurile colorate gram din lcr. indică o infecție pneumococică sau meningococică, se va administra iv. Penicilina G în doze de 25.000 u/kg la fiecare 2 ore (până la 24 mil.u./zi). Terapia alternativă pentru pacienții cu alergie severă la Penicilină este Cloramfenicolul 25 mg/kg la 6 ore i.v. Dată fiind apariția tot mai frecventă a *S. pneumoniae* rezistent la Penicilină este indicată Vancomicina (necesitând cultivarea și testarea germenului) dacă rezistența la Penicilină se dovedește înaltă. Cazurile suspecte de meningită cu *H. influenzae* vor fi tratate cu Cefotaxime 2 g iv la 4 ore sau ceftriaxonă 2 g iv la 12 ore. În cazul unei meningite suspectate a fi comunitară, dacă frotiurile gram sunt negative dar tabloul clinic și lcr orientează către o meningită bacteriană, terapia va începe cu Penicilina G. și Cefotaxime. Cefalosporinele de generația III a sunt indicate de elecție în tratamentul meningitelor cu enterobacterii gram negative sensibile. Preparate ca ceftazidima 2 g iv la fiecare 6-8 ore poate fi eficientă pe *Pseudomonos aeruginosa*. Dacă germenele este rezistent la cefalosporine pacientul va fi tratat cu o combinație de aminoglicozide intraventricular și parenteral și o betalactamină aleasă conform antibiogramei pe germenul izolat (mezlocilină sau piperacilină). Tratamentul este ușurat de plasarea unui rezervor intraventricular. Indiferent de indicațiile antibiogramei, cloramfenicolul nu este adecvat tratamentului meningitelor cu bacili gram negativi. Folosirea lui este asociată unei rate inacceptabile de mortalitate.

Tratamentul unei meningite bacteriene se va extinde dincolo de pacient. Contacții vor fi protejați, aceștia riscând să dezvolte meningite meningococice sau infecții severe cu *H. influenzae*. Imediat ce se suspectează o meningită bacteriană se vor iniția procedurile de izolare respiratorie. Se va începe profilaxia cu antibiotice la contacți imediat ce evoluția clinică sau frotiurile gram din lcr. sugerează etiologia meningococică sau cu *H. influenzae*. Preparatul recomandat familiei și contacților intimi în cazul de meningită meningococică este rifampicină 10 mg/kg (până la 600 mg) de 2 ori/zi pentru 2 zile. Sensul profilaxiei la contacții cazului de meningită cu *H. influenzae* tip B este de a proteja copiii sub vârstă de 4 ani. Știind că germenul e posibil să se fi transmis de la pacient la adulți asimptomatici și apoi la copiii receptivi, rifampicina - 20 mg/ kg (până la 600 mg) zilnic, timp de 4 zile, trebuie administrată tuturor membrilor de familie și celor din centrele de îngrijire de zi în jurul cazului index care au contact cu copii mai mici de 4 ani. În ciuda terapiei antibiotice parenterale, pacienții cu meningite meningococice sau cu *H. influenzae* pot rămâne purtători persistenți nasofaringieni și vor primi un tratament cu rifamipicină înaintea externării din spital. Deși riscurile personalului de îngrijire a cazului de meningită, de a deveni purtători sau de a face infecție secundară sunt mici, rar, pot apare astfel de cazuri secundare.

Astfel personalul în contact strâns cu secrețiile respiratorii ale pacientului trebuie să primească profilaxie cu antibiotice. Toate persoanele ce vor primi rifampicină vor fi atenționate că urina și lacrimile vor fi colorate portocaliu și că pe durata terapiei contraceptivele orale vor fi temporar inactivate din cauza efectului antiestrogen al preparatului.

Aproape 30% dintre adulții cu meningite bacteriene decedează. La supraviețuitori sunt frecvente surditatea (6-10%) și alte sechele neurologice severe (1-18%). Prognosticul unui caz individual depinde în mare măsură de starea de conștiență și de întinderea leziunilor SNC în momentul începerii terapiei. Nerecunoașterea diagnosticului (la 50% dintre bolnavi) și întârzierea în tratamentul antibioticelor sunt factorii de morbiditate pe care clinicianul trebuie să încerce să le depășească (compenseze) . Pacienții cu meningite fulminante vor fi tratați cu antibiotice în primele 30 minute de la sosire. Chiar și după terapie și vindecarea aparentă, meningitele bacteriene pot recade. Recurențele sugerează de obicei existența unor focare paramenigiene sau defecte durale. (Tabelul 97 - 4) Cele mai frecvente tipuri de meningite bacteriene pot fi prevenite prin vaccinarea pacienților susceptibili. Vaccinurile polizaharidice eficiente acoperă unele tulpini de *N. meningitidis*. *S. pneumoniae* și *H. influenzae* tip B.

Meningita aseptică

Leptomeningita asociată cu frotiuri negative cu coloratia gram și culturi negative din lcr. a fost desemnată ca meningită aseptică, o titulatură întrucâtva nefericită, care implică o boală benignă cu rezolvare spontană. Este totuși important să se asigure un nivel înalt de vigilență la acești pacienți, ei putând avea unele afecțiuni tratabile dar progresive.

Epidemiologie

Infecțiile virale sunt cele mai frecvente cauze de meningite aseptice. În acele cazuri în care agentul etiologic poate fi stabilit, 97% sunt date de enterovirusuri (mai ales coxsackie B și ECHO), v. urlian, v. choriomeningitei limfocitare (LCM), v herpes simplex (HSV) și leptospire. Meningita virală afectează mai ales copiii și adulții tineri (70% dintre

TABELUL 97-4 Cele 3 "R" ale infecțiilor SNC

R	Deteriorarea	Posibilități
Recrudescență Recădere	În timpul Tr, unele bacterii 3-14 zile după încetarea tratamentului, unele bacterii	Tr - greșită Focare paramenigiene
Recurență	La mare distanță; aceeași sau altă bacterie	Defecte durale congenitale sau dobândite.

Tr = terapie

pacienți sunt sub vârsta de 20 de ani). Variațiile sezoniere reflectă predominanța infecțiilor enterovirale, astfel că majoritatea cazurilor survin vara-toamna. Oreionul survine mai ales iarna iar LCM toamna - iarna.

Patogenie şi fiziopatologie

Localizarea meningeană survine în cursul viremiei. Nu se cunoaşte substratul meningotropismului acelor virusuri care dau meningite. Virusul herpes-simplex tip 2 poate cauza meningite în cursul infecției primare genitale.

Tabloul clinic

Sindromul de meningită aseptică de origine virală începe cu un debut acut cu febră, cefalee şi meningism asociat cu pleiocitoză lcr. Cefaleea este deseori descrisă ca cea mai intensă întâlnită până atunci şi este exacerbată de poziția culcată, şezândă şi în tuse. În cazurile tipice evoluția este benignă. Apariția unor alterări de senzoriu, a convulsiilor sau semnelor neurologice de focar, comută diagnosticul către o encefalită sau meningoencefalită. Adăugarea unor noi elemente clinice poate sugera anumite etiologii. Pacienții cu oreion pot avea sau dezvolta ulterior parotidita sau orchită şi recunosc de obicei un contact recent în anamneză. Infecția cu virusul LCM este urmarea frecventă a contactului cu şoareci, cobai sau hamsteri şi determină mialgii severe; boala poate avea aspect asemănător mononucleozei infecțioase, cu exantem şi orhită. Leptospiroza urmează deseori contactului cu şobolani sau şoareci, sau unor scăldări în ape contaminate cu urina acestora; meningita aseptică survine în cursul celei de a 2-a faze a bolii. Meningite aseptice mai pot fi văzute la persoane infectate cu HIV, fie ca expresie a *primoinfecției* virale, fie ca o complicație tardivă. Pleiocitoza este în general modestă, proteinorahia doar uşor crescută iar glicorahia este normală sau uşor scăzută. Serologia HIV poate fi negativă în cazul meningitei din infecția primară şi va trebui repetată dacă suspiciunea etiologică se menține (vezi Capitolul 108).

Diagnosticul de laborator

În meningita virală lcr arată o pleiocitoză între 10 si 2000 celule/µl. Două treimi dintre pacienți au mai ales neutrofile în faza inițiala în lcr. Cu toate acestea, puncții seriate arată un viraj rapid (în circa 6-8 ore) în lcr. către o predominanță a celulelor mononucleare. Proteinorahia este normală în o treime din cazuri şi aproape întotdeauna mai mică de 100 mg/dl. Glicorahia, este, caracteristic, normală deşi o depresie uşoară survine în oreion (30%) în LCM (60 %) şi, mai rar, în cazul meningitelor cu virusuri ECHO şi HSV. Puncții lombare seriate arată o scădere a nr. de celule cu 95% în 2 săptămâni. Culturile din scaun au cele mai mari şanse (40-50%) de izolare a enterovirusurilor; culturile din lcr şi exsudat faringian sunt pozitive în 15% din cazuri. Serologia de asemenea poate indica un agent etiologic specific; creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi ajută la confirmarea semnificației etiologice a unui virus izolat din gât sau din scaun. Oricum, studiile serologice sunt rareori utile în diagnosticul din faza de stare.

Diagnosticul diferențial

Meningitele bacteriene parțial tratate cu antibiotice şi meningitele de vecinătate a unor focare parameningiene sunt deosebit de greu de deosebit de meningitele aseptice. Puncții lombare repetate pot ajuta la precizarea primelor iar radiografiile de sinusuri paranasale - pe celelalte. În diagnosticul diferențial vor intra şi acei agenți etiologici care nu se cultivă pe medii bacteriene uzuale şi pot determina meningite subacute (vezi mai jos). Endocarditele infecțioase pot produce meningite aseptice şi reprezintă un diagnostic diferențial important în situații mai rare. (vezi Capitolul 100).

Tratament şi evoluție

Meningitele virale sunt în general benigne şi autolimitante. Meningita cu HSV asociată herpesului genital primar produce, rareori, suficiente simptome pentru a indica un tratament cu acylovir.

Meningitele subacute şi cronice

Anumite boli infecțioase şi neinfecțioase se pot prezenta ca meningite subacute sau cronice. Meningita cronică este considerată acel sindrom clinic cu durată peste 4 săptămâni şi este discutată în Capitalul 120. Mai aproape de diagnosticul diferențial al meningitei aseptice este o boală neurologică care se dezvoltă în cursul a mai multor zile către săptămâni, îmbracă forma clinică de meningită sau meningoencefalită şi este asociată unei pleiocitoze predominant mononucleare în lcr. Cauzele infecțioase ale acestui sindrom se pot prezenta ca o meningită subacută spre cronică (Tabelul 97-5). De la început este important de subliniat rolul posibil al HIV ca şi cauză frecventă a acestui sindrom sau predispoziții pentru infecții specifice oportuniste, cum sunt criptococoza sau toxoplasmoza, care deseori se manifestă ca meningite subacute. Pacienții din categorii de mare risc pentru infecția HIV sau de SIDA reclamă o atenție specială în această direcție. (vezi Capitolul 108).

Meningita tuberculoasă rezultă din ruperea unui focar parameningean în spațiul subarahnoidian. Se prezintă în general ca o meningită semiacută sau subacută, cu un sindrom neurologic instalat la peste jumătate din pacienți încă din primele 2 săptămâni. Sunt caracteristice cefaleea, febra, meningismul şi alterarea stării mentale şi cu prezența la aproape 1/4 din cazuri a unuia sau mai multor din: edem papilar, paralizii de nervi cranieni (II, III, IV, VI sau VII) şi reflex plantar în extensie (NB : semn Babinski prezent). Lcr poate arăta la început predominanța neutrofilelor cu viraj către manonucleare în jurul zilei 7-10. Bacilii acid-alcoolo-

TABELUL 97-5 Meningite subacute şi cronice

Agentul etiologic	Asociaţii
HIV	Implicare directă sau infecţii oportuniste
Mycobacterium tuberculosis	Trebuie să existe tuberculoză extraneurală.
Criptococcus neoformans	Gazdă imunocompromisă
Coccidioides immitis	Sud-Vestul SUA
Hystoplasma capsulatum	Valea Mississippi şi Ohio
Treponema pallidum	Meningită acută sifilitică
	Sifilis secundar meningovascular
Boala Lyme	Înţepătură de căpuşe, apariţie sezonieră.

rezistenţi sunt vizibili în lcr doar la 10-20% din bolnavi iar idr. la PPD este pozitiv în măsură intermediară-hiperergică la circa 65% dintre bolnavi. Deoarece orice întârziere terapeutică se asociază cu creşterea mortalităţii, se va institui tratamentul înainte de a se obţine confirmarea diagnosticului. Suspiciunea clinică de tuberculoză este şi mai mare în cazul unor antecedente tuberculoase, la jumătate din pacienţi; afectarea pulmonară concomitentă survine la aproape o treime din cazuri, situaţie când diagnosticul poate fi uşurat prin frotiuri sau culturi din secreţiile respiratorii. Terapia recomandată constă din HIN, rifampicină, etambutol şi pirazinamidă. „Vasculita" datorată cuprinderii unor vase cerebrale în exsudatul inflamator poate duce la un sindrom de accident vascular cerebral. Acesta este unul din argumentele pentru folosirea corticosterioizilor ca terapie adjuvantă. Deşi avantajele asocierii sunt încă nedovedite, mulţi autori consideră că steroizii trebuie administraţi în doze descrescânde , 4 săptămâni când diagnosticul etiologic este stabilit, mai ales în cazurile cu paralizii de nervi cranieni sau de stupor sau comă instalată.

Meningita criptocococică este cea mai frecventă meningită fungică, putând apare şi la pacienţi aparent normali şi la imunocompromişi. Se manifestă cu un debut insidios urmat, timp de săptămâni sau luni, de tabloul de meningoencefalită, greu de distins uneori, clinic, de evoluţia unei tuberculoze. În diagnosticul diferenţial sunt utile anumite asocieri. Prezenţa unei depresii imune sugerează criptococoza, în timp ce evoluţia cronică debilitantă infiltratele miliare pulmonare radiologice sau un sindrom de secreţie perturbată de hormon antidiuretic sugerează tuberculoza. Un frotiu colorat în tuş de China relevă fungi încapsulaţi în 50% din cazuri. Peste 90 % au antigen polizaharidic capsular în lcr sau ser. Culturile pentru fungi din urină, scaun, spută şi sânge sunt necesare; ele pot fi pozitive în absenţa unor afectări aparente extraneurale. Tratamentul unei meningite criptococozice necesită amfotericină B. Asocierea de flucitozină permite folosirea unor doze mai mici de amfotericină. Fluconazolul este activ dar produce sterilizarea LCR mai puţin rapidă. Fluconazolul zilnic este eficient pentru întreţinerea pe viaţă a terapiei pentru prevenirea recăderilor la persoanele cu SIDA.

Coccidioidies immitis este o cauză majoră de meningită granulomatoasă în zonele semiaride din S.V. Statelor Unite; *Hystoplasma capsulatum* poate da un sindrom similar în ariile endemice (văile râurilor Mississippi şi Ohio).

Neurosifilisiul reflectă faptul că treponemele invadează SNC în majoritatea cazurilor de infecţie sistemică. Ele pot fi apoi eliminate prin forţele proprii de apărare ale gazdei sau pot persista cu producerea unei infecţii cronice, exprimată clinic doar după mai mulţi ani. Cea mai frecventă formă de neurosifilis este asimptomatică; pacientul are în lcr câteva leucocite şi un test serologic pozitiv pentru lues. Neurosifilisul simptomatic poate apare ca meningită acută sau subacută - asemănătoare celor de alte etiologii bacteriene, de obicei în cursul fazei a 2-a evolutive, de sifilis secundar, odată cu elementele cutanate. Se pot dezvolta hidrocefalie şi afectări de nervi cranieni (VII şi VIII). Serologia în ser şi lcr sunt intens pozitive, iar boala răspunde la penicilină.

Sifilisul vascular începe după 2-10 ani de la prima infecţie. Se manifestă atât prin inflamaţie meningeană cât şi prin afectarea micilor artere, cu evoluţie ocluzivă. Clinic se dezvoltă puţine semne de meningită, dar determină infarctizări cerebrale mono sau multifocale şi spinale. Boala poate fi confundată cu vasculite autoimune sau aterosclerotice cerebrale. Semnele predominant spinale şi apărute de la început trebuie să conducă la suspiciunea de sifilis, situaţie când se găsesc în lcr pleiocitoză, creşterea globulinelor gamma şi serologie pozitivă pentru sifilis - în măsură să confirme diagnosticul. Pacientul răspunde la terapia cu antibiotice, deşi recuperarea leziunilor focale poate fi parţială. Sifilisul este mai greu de diagnosticat iar evoluţia poate fi mai accentuată la indivizii infectaţi cu HIV. Sifilisul meningo-vascular se poate dezvolta, în câteva luni de la infecţie, în pofida tratamentului cu benzatin penicilină (vezi Cap. 107).

Paralizia generală, altădată cauză frecventă de spitalizare în instituţii de boli mentale, este azi rară. Boala rezultă prin invazia treponemelor în parenchinul cerebral şi se manifestă clinic la 10-20 ani de la infecţia primară. Se caracterizează prin demenţă progresivă, uneori cu sindrom maniacal sau de megalomanie şi deseori cu un tremur grosolan al muşchilor faciali şi ai limbii. Cheia de diagnostic este prezenţa semnului pupilar Argyll - Robertson. Lcr este întotdeauna normal. Diagnosticul se susţine serologic. Tratamentul precoce cu antibiotice duce de obicei la ameliorare dar nu la vindecare completă.

Tabesul (*Tabes dorsalis*). este un proces infecţios cronic al rădăcinilor nervilor spinali care apare la 10 -20 ani de la infecţia sifilitică. Se caracterizează prin dureri fulgurante şi o neuropatie senzorială progresivă afectând mai ales fibrele lungi ale membrelor inferioare. Se realizează anestezia profundă la vibraţii şi la stereognozie şi areflexie. Sunt de asemenea afectate fibrele autonome cauzând hipotensiune ortostatică, ulcere trofice ale picioarelor şi arteriopatie traumatică a articulaţiilor. Semnul Argyll-Robertson este de obicei prezent. Serologia în Lcr este obişnuit pozitivă. Boala răspunde doar parţial la tratamentul antibiotic.

Alte complicaţii, rare, ale sifilisului sunt atrofia optică progresivă, goma (masă necrotică cerebrală) neurosifilisul congenital şi infecţia sifilitică a sistemului acustico-vestibular. Descrierile se vor găsi în cărţile de specialitate.

Boala Lyme,o spirochetoză transmisă de căpuşe (vezi Cap. 95). se asociază în 15% din cazurile de infecţie, cu

meningite, encefalite sau neuropatii cerebrale sau radiculare. Boala neurologică debutează caracteristic după mai multe săptămâni de la placardul cutanat tipic - erithema chronicum migrans. Mai mult, exantemul cutanat poate să fi fost atât de discret încât să treacă neobservat şi de obicei este dispărut în momentul manifestărilor neurologice. Diagnosticul va fi suspectat când un pacient dezvoltă o meningită subacută sau cronică în perioadă de vară târzie - toamnă, cu lcr având o pleiocitoză moderată, proteinorahie sub 100 mg/dl şi glicorahie normală. Diagnosticul se stabileşte serologic. Pacienţii cu boală Lyme incipientă răspund de obicei la doxyciclină oral. La cei cu infecţie avansată sau diseminată, boala Lime răspunde mai puţin cert la terapii prelungite (14-21 zile) i.v. cu ceftriaxonă.

Numeroase boli neinfecţioase se pot manifesta cu meningite subacute sau cronice. Tipic pentru acest grup este un lcr conţinând 10-100 limfocite, hiperproteinorahie şi o glicorahie scăzută de la moderat la intens. Carcinomatoza meningeană reprezintă o afectare difuză a leptomeningelor de către metastaze carcinomatoase, limfomatoase sau de melanom. Analiza citologică evidenţiază deseori prezenţa celulelor maligne în lcr.

Sarcoidoza poate cauza o meningită baziliară si afectarea asimetrică a unor nervi cranieni ca şi un grad moderat de pleiocitoză, uneori asociată cu scăderea glucozei în lcr. Angeitele granulomatoase şi boala Behcet aparţin şi ele acestei categorii.

Căi de diagnostic

Diagnosticul etiologic al meningitelor subacute şi cronice poate fi destul de greu. La pacienţii cu meningite tuberculoase şi fungice, culturile nu pot fi obţinute mai devreme de 4-6 săptămâni, chiar mai mult. Mai mult, unele meningite fungice (ex. *H. capsulatum*) se asociază deseori cu culturi negative din lcr.

Din cauza incertitudinilor de diagnostic al unei afecţiuni infecţioase, şi chiar al stabilirii caracterului infecţios sau neinfecţios al unor pacienţi, trebuie să se procedeze la un plan organizat. În plus fată de testele uzuale de laborator (pe probe repetate de Lcr) incluzând examinarea în tuş de China şi culturi pentru bacterii, mycobacterii şi fungi, pacientul cu o meningită cronică de cauză neelucidată trebuie să mai fie cercetat astfel: serologie VDRL (Venerial Diseases Research Laboratories), cercetarea agentului criptococcic şi pentru *Borrelia burgdorferi* (dacă este la îndemână) în sânge şi lcr; testul de imunofluorescenţă pentru treponema (FTA), anticorpi antinucleari, detectarea în urină şi lcr a antigenului de *Hystoplasma capsulatum* şi anticorpi anti HIV şi anti *H. capsulatum* (şi dacă este posibil pentru *C. immitis*) în ser; şi citologie (x 3) în lcr. Idr la PPD (concentraţie intermediară de 5 uT) ca şi testele de anergie cutanată la oreion, tetanos şi Candida. În viitor se aşteaptă uşurarea diagnosticului prin recurgerea la PCR pentru identificarea unor patogeni specifici în lcr.

Atitudinea adecvată este decisă de starea clinică a pacientului şi rezultatele acestor teste. Dacă pleiocitoza în lcr. depăşeşte 50 - 100 elemente / µl, atunci este probabilă o etiologie infecţioasă. Se justifică terapia empirică pentru o meningită tuberculoasă.

Dacă idr. este negativă la tuberculină, devine plauzibilă o etiologie fungică. Studierea repetată a citologiei şi microbiologică în lcr. poate sugera diagnosticul. Dacă pleiocitoza este scăzută, sub 50 - 100 celule / µl, devine mai probabilă o cauză neinfecţioasă. Evoluţia poate fi totuşi autolimitantă, aşa numita meningită limfocitară benignă cronică. Modalitatea de tratament în astfel de cazuri trebuie individualizată. Biopsia cerebrală este doar rareori necesară sau utilă. Dacă toate evaluările lcr. rămân fără diagnostic iar evoluţia pacientului este staţionară, este întotdeauna preferabilă o perioadă de supraveghere atentă - în locul unor proceduri invazive de diagnostic.

ENCEFALITELE

Infecţiile acute virale sau de altă natură produc encefalite cu febră, cefalee, redoare de ceafă, confuzie, alterarea conştienţei, semne neurologie de focar şi convulsii.

Epidemiologie

Un număr mare de agenţi virali pot produce encefalite (Tabelul 97.6). Incidenţa sezonieră poate ajuta la restrângerea diagnosticului diferenţial. Virusurile transmise de insecte au maximum de vară (encefalita de California- virusul La Crosse), în august encefalita eqvină de West iar encefalita de St. Louis un pic mai târziu. Infecţiile date de căpuşe (febra pătată a Munţilor Stâncoşi) apar la începutul verii, entero virusurile la sfârşitul verii - început de toamnă iar oreionul iarna-primăvara. Contează şi distribuţia geografică. Encefalita eqvină de Est este proprie statelor de coastă.

Studiile serologice indică faptul că infecţiile cu virusurile encefalitogene sunt cel mai des subclinice. Aceasta nu explică de ce doar unii dinte cei mai mulţi infectaţi ajung să dezvolte encefalite. Virusul herpes simplex este cauza cea mai frecventă şi mai devastatoare de encefalite sporadice, focale; global este implicat în 10% din toate encefalitele din America de Nord. Nu există preferinţe de vârstă, sex, sezon sau arie geografică.

Patogenia

Virusurile ajung în SNC pe cale hematogenă sau de-a lungul nervilor periferici. HSV ajunge probabil prin răspândire de la celulă la celulă de-a lungul ramurilor recurente ale nervului trigemen care inervează meningele foselor anterioară şi medie. Deşi aceasta poate explica localizarea caracteristică a leziunilor necrotice în porţiunea inferomedială a lobilor temporali şi frontali, nu este clar de ce această răspândire este atât de rară cu un caz de encefalită la 1 milion persoane anual.

TABELUL 97-6 Agenții infecțioși ce cauzează encefalita și meningoencefalita

Virali

Herpes simplex
Epstein Barr
Varicella-zoster
Citomegalovirus/
Oreion
Rujeolă
Virus La Crosse
Encefalita St Louis
Encefalita equină de Est
Encefalita equină de West
Coxsackie
ECHO
Rabie
HIV.

Nonvirali

Rickettsia rickettsii
Rickettsia typhi
Mycoplasma pneumoniae
Leptospira spp
Brucella spp
Mycobacterium tuberculosis
Hystoplasma capsulatum
Criptococcus neoformans
Naegleria spp
Acanthamoeba spp
Toxoplasma gondii
Trypanosoma spp
Plasmodium falciparum
Borrelia burgdorferi

Tabloul clinic

Evoluția encefalitei HSV este prezentată aici în detaliu din cauza importanței diagnosticului acestei entități tratabile. Pacienții cu encefalită HSV descriu un prodrom de 1-7 zile cu simptome respiratorii superioare urmate de apariția brutală a cefaleei și febrei. Cefaleea și febra pot fi asociate cu o pierdere acută a memoriei recente, cu tulburări de comportament, delir, dificultăți în vorbire și convulsii - uneori focale.

Tulburările de senzoriu nu sunt totuși prezente în toate cazurile, în momentul prezentării și nu sunt esențiale pentru diagnosticul acestei entități eminamente tratabile dar potențial letale.

Diagnosticul de laborator

Encefalita herpetică este însoțită de un lcr cu celularitate între 0- 1000 elemente/µl predominant limfocite. Proteinorahia este moderat crescută (în medie 80 mg/dl) glucoza este scăzută doar în 5% din cazuri, în primele 3 zile de la debut, dar scade la toți pe parcursul evoluției. La aproape 5% din cazuri LCR este normal . Alte modificări de laborator, la debut, sunt nesemnificative, deși pe EEG pot fi prezente anormalii focale, ca si la examinarea CT scan sau cu rezonanță magnetică nucleară, încă din a 3-a zi de evoluție, la majoritatea pacienților. Aciclovirul conferă un beneficiu terapeutic atât de mare în encefalita HSV și riscuri atât de minime în această boală cu risc major letal sau de leziuni nervoase importante încât nu se mai recomandă și efectuarea de biopsie cerebrală decât în situația alternativei unei alte boli tratabile. Un nivel scăzut de glucoză în lcr va spori suspiciunea unei infecții granulomatoase (tuberculoză, criptococoză). Dacă glicorahia este scăzută de la prima puncție, cel puțin o treime dintre acești pacienți vor avea o infecție tratabilă. Dacă în aceste situații urmărirea lcr și imagistica cerebrală rămân neconcludente, biopsia cerebrală poate fi indicată.

Culturile virale din scaun, faringe, lcr și specimene de biopsie cerebrală ca și imunoflorescența indirectă sau coloratia pentru imunoperoxidaza tisulară poate oferi un diagnostic specific, dar ambele-izolarea virusului și dovada serologică a dinamicii anticorpilor specifici-se obțin de obicei prea târziu pentru a porni un tratament inițial. În cazul encefalitei herpetice, serologia este deosebit de utilă la 30% din pacienții cu infecție primară.

La fel, cercetarea anticorpilor în lcr care reflectă producția locală, intratecală a anticorpilor poate arăta o creștere de 4 ori a titrului.

Diagnostic diferențial

Encefalita herpetică poate fi simulată de encefalomielita acută demielinizantă, emboliile cerebrale din endocardite infecțioase, meningoencefalite cu *Criptococcus neoformans*, *Mycobaterium tuberculosis* sau virusul La Crosse, abcese acute bacteriene cerebrale, purpura trombocitopenică, trombotică acută, tromboză venoasă cerebrală, boli vasculare și tumori cerebrale primare sau metastatice

Tratament și evoluție

Evoluția encefalitei virale depinde de etiologie. Encefalita herpetică netratată are mortalitate mare (70%) iar supraviețuirea este grevată de sechele neurologice severe. Tratamentul cu Acyclovir mărește șansele de supraviețuire și scade mult morbiditatea dacă este început devreme, înaintea intrării în comă. Prognosticul este deosebit de favorabil la pacienții sub 30 de ani.

Rabia

Encefalita rabică este totdeauna letală, obligând la o prevenție deosebit de atentă. Curent , în SUA survin între 0 și 6 cazuri de rabie anual și aproximativ 20.000 persoane fac profilaxie postaccident.

Incubația în rabie durează în general 20 - 90 zile, timp în care virusul se replică local si migrează apoi în lungul nervilor până la măduvă și creier. Rabia începe cu febră, cefalee, oboseală și dureri sau parestezii la locul de inoculare; urmează confuzie, convulsii, paralizii si redoare de ceafă. Pentru encefalita rabică sunt caracteristice perioadele de

agitație violentă. Încercările de a bea produc laringospasm, înecare și angoasă; paraliziile și coma sunt urmate de moarte, Când se suspectează rabia trebuiesc luate măsuri de izolare și protecție a personalului împotriva contaminării cu salivă și alte secreții infectate. Confirmarea diagnosticului este posibilă prin cercetarea anticorpilor neutralizanți sau prin izolarea virusului din salivă, lcr sau sediment urinar. Studierea în imunofluorescență indirectă a biopsiei de piele din regiunea cefei permite un diagnostic rapid.

Indicațiile de profilaxie se bazează pe următoarele principii (1) Pacientul trebuie să fi avut contact infectant. Contacte fără mușcătură sunt posibile dacă saliva animalului contaminat a ajuns la nivelul unor mucoase sau plăgi deschise; expunerea la urina liliecilor în peșteri intens contaminate, a fost urmată de rabie (2) rozătoarele mici (șobolani, șoareci, veverițe) și iepurii sunt rareori infectate cu rabie și nu au fost asociate cu boala la om. Consultarea organelor de sănătate locale sau naționale este esențială, știind că anumite zone ale SUA sunt considerate fără rabie. În alte arii, dacă rabia este prezentă la animale sălbatice, câinii și pisicile pot transmite rabia. Câinii și pisicile domestice vor fi carantinate 10 zile după ce au mușcat o persoană; dacă nu dezvoltă nici un semn de boală, nu există risc de transmitere prin mușcătura respectivă. Animalele nondomestice vor fi omorâte și creierul lor examinat prin imunofluorescență directă. Dacă animalul mușcător nu au fost capturat trebuie să procedeze imediat la profilaxia post accident. Mușcăturile de liliac, sconcs și raton necesită tratament dacă animalul nu a fost prins. Comportamentul neobișnuit al animalelor și atacurile neprovocate (spre deosebire de mușcăturile justificate prin tentativele de capturare sau hrănire) pot fi semne de rabie la animal.

Tratamentul postexpunere constă obișnuit în (1) curățirea minuțioasă a plăgii (2) imunoglobulina umană antirabică, 20 ui/kg jumătate infiltrată perilezional și jumătate i.m și (3) vaccin rabic pe celule diploide umane, 1 ml, de 5 ori în curs de 1 lună. Persoanele cu risc mare de expunere la rabie vor fi vaccinate. Veterinarii, laboranții și speologii intră în această categorie.

SPECTRUL INFECȚIILOR TUBERCULOASE, FUNGICE ȘI PARAZITARE

Până aici, capitolul a fost abordat din punct de vedere sindromic. Aici va fi trecută pe scurt în revistă paleta infecțiilor SNC prin tuberculoză, fungi și paraziți. Multe dar nu toate - dintre aceste infecții au o incidență crescută consecutiv epidemiei infecției HIV în rândul populației (vezi Capitolul 108).

Tuberculoza

Tuberculoza SNC poate îmbrăca diverse forme, uneori fără evidența unei infecții active în alte părți ale organismului. Cea mai frecventă este *meningita tuberculoasă*. Boala se caracterizează prin apariția subacută a cefaleei, redorii de ceafă și febrei. După câteva zile, pacientul devine confuz și dezorientat. Apar frecvent afectări ale nervilor cranieni în mod particular scăderea auzului datorită inflamației intense de la baza encefalului. Netratați, majoritatea pacienților intră în comă și decedează în 3-4 săptămâni de la debut. O arterită de însoțire poate da semne de focalizare, inclusiv hemiplegie, pe parcursul evoluției. Meningita tuberculoasă trebuie deosebită de alte meningite subacute sau acute, proces nu întotdeauna facil, chiar și după examinarea lcr. Presiunea și celularitatea lcr sunt crescute, până la câteva sute cu un amestec de leucocite și limfocite. Proteinorahia este mare, uzual peste 100 mg/dl deseori chiar foarte mare, iar glicorahia este scăzută. Frotiurile colorate pentru bacili-acid-alcoolo-rezistenți sunt pozitive în doar 10 - 20% din examinări. Germenii cresc în culturi dar numai după mai multe săptămâni. Până la completa confirmare și elucidare a acestor determinări, pacienții care dezvoltă o meningită subacută suspectă tbc vor fi tratați cu preparate antituberculoase înainte de confirmare. Eșantioane abundente de lcr vor fi însămânțate și se va proceda la o cercetare riguroasă pentru depistarea altor determinări tuberculoase în corp. 75% dintre acești pacienți au idr. pozitivă la tuberculină, fiind de multe ori vorba de o tuberculoză sistemică. *Tuberculoamele* cerebrale produc simptome și semne fie de meningită , fie pseudotumorale (efect de masă) uneori tuberculomul fiind depistat incidental. La examenul CT scan se evidențiază una sau mai multe leziuni - fără însă a distinge natura tuberculoasă de tumori cerebrale sau abcese. În absența simptomatologiei de meningită tbc sau de tuberculoză sistemică este necesară o biopsie în scop diagnostic. Pacienții cu tuberculoame, ca și cei cu meningite tuberculoase, răspund la tratamentul antituberculos, dar leziunile cerebrale rămân vizibile la CT scan mult timp după vindecarea clinică; oprirea terapiei va fi dictată de evoluția clinică și nu de examenul CT scan

Manifestări mai rare ale tuberculozei SNC includ *arahnoidita cronică* caracterizată printr-o reacție inflamatorie discretă în lcr și cefalee progresivă cu semne fie de coadă de cal fie de disfuncție medulară spinală. Diagnosticul de arahnoidită este sugerat de mielografie care arată semne de fibroză și compartimentări în locul delimitării lineare fine a spațiului subarahnoidian spinal. Boala răspunde puțin la tratament. *Mielopatia tuberculoasă* rezultă probabil prin invazia germenului din spațiul subarahnoidian. Pacienții prezintă o mielopatie subacută caracterizată prin tulburări senzoriale (anestezie) la nivelul picioarelor, posibil pe toate 4 membrele în funcție de sediul leziunii medulare. Mulți pacienți asociază semne de meningită cu febră, cefalee și redoare de ceafă. Lcr conține de obicei celule și germeni. Mielografia poate arăta aspect de arahnoidită și evidențiază frecvent tumefacția măduvei sau blocarea circulației substanței de contrast în regiunea toracică sau cervicală.

Infecții fungice și parazitare

Infecțiile fungice și parazitare ale SNC sunt mai rare decât infecțiile virale și bacteriene și afectează deseori pacienții imunosupresați. Tabelul 97-7 prezintă lista celor mai frecvente dinte aceste infecții. Ca și infecțiile bacteriene, infecțiile fungice și parazitare pot cauza fie meningite, fie

abcese parenchimatoase. Meningitele, când apar, au tablou clinic similar, deşi mai atenuat şi mai lent decât meningitele bacteriene. Cele mai frecvente cauze de meningite fungice includ criptococoza, coccidioidomicoza şi histoplasmoza. Meningita criptococozică este o infecţie sporadică ce afectează atât pacienţii imunosupresaţi (50 %) cât şi normali. Boala este caracterizată prin cefalee şi uneori febră şi redoare de ceafă. Simptomele clinice pot evolua timp de săptămâni sau luni; diagnosticul poate fi făcut doar prin identificarea germenului sau al antigenului specific în lcr. Meningitele cu *H capsulatum* şi *coccidioides* survin în arii endemice si afectează deseori indivizi normali, fără depresie imună Diagnosticul este sugerat pe anamneză (rezidenţă în aria geografică specifică) şi se confirmă prin serologie în lcr. Tratamentul antifungic, mai ales la cei imunocompetenţi este de obicei eficient.

Infecţiile parazitare ale SNC produc de obicei abcese focale şi mai rar meningite. Cel mai frecvent la pacienţi imunocompetenţi, este întâlnită cisticercoza - o formă a infestării cu *Taenia solium*, contractată prin ingestia de alimente sau apă contaminată cu ouă de parazit. Boala este frecventă în ţările subdezvoltate şi în unele regiuni ale SUA cu populaţie hispanică bogată. La circa 60% dintre cei infectaţi poate fi afectat creierul. Invazia encefalului duce la formarea unor chisturi - unice sau multiple, care uneori sunt în plin parenchim dar alteori se localizează în ventriculi sau spaţiul subarahnoidian - Cele mai frecvente manifestări clinice sunt convulsiile şi sindromul de hipertensiune intracraniană. Examenul CT scan identifică calcificări mici şi chişti hipodenşi intracranieni. Testul de hemaglutinare indirectă în ser este de obicei pozitiv şi confirmă diagnosticul. În cazurile în care chiştii obstruează circulaţia lcr intraventriculară se impune drenaj pe şunt. Preparatul antihelmintic - praziquantel este tratamentul eficient. *Toxoplasmoza* cerebrală, când apare la adult, este manifestare a supresiei imune. Pacienţii cu prăbuşirea imunităţii celularepot dezvolta abcese unice sau multiple care apar ca nişte leziuni inelare la CT scan (fig 97-1). Diagnosticul şi tratamentul toxoplasmozei va fi discutat în Capitolul 108.

TABELUL 97-7 **Câteva cauze fungice şi parazitare ale infecţiilor SNC**

Infecţie fungică
Criptococoza
Coccidioidomicoză
Asperigilloza
Munormicoza
Actinomicoza
Histoplasmoza
Blastomycoza
Candidoza.
Infecţie helmintică
Trichinoza
Cisticeroza
Echnococoza
Schistomiaza
Angio strongiloidoza
Ascaridioza.
Infecţii protozoare
Toxoplasmoza
Amebiaza
Malaria
Boala Chagas
Tripasonomiaza africană

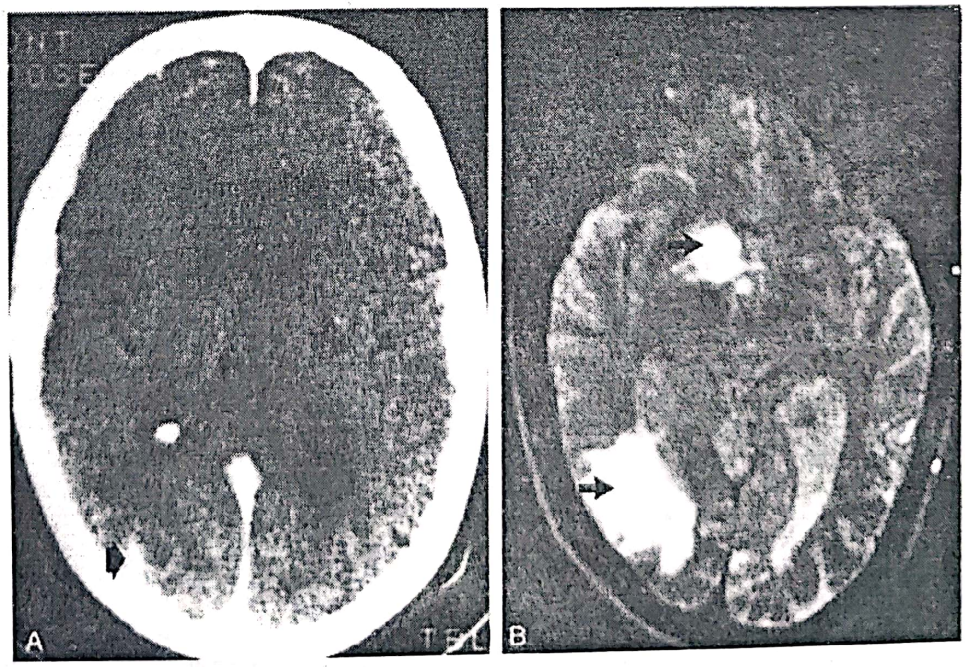


Figura 97-1

Abcese cu *Toxoplasme* la un pacient cu SIDA; A=Tomografia computerizată (CT scan) arată o masă cu contrast sporit (săgeata) B. Rezonanţa magnetică pune în evidenţă multiple mase (săgeţi) nevăzute la CT scan orientând către suspiciunea de abcese mai degrabă decât tumori.

BIBLIOGRAFIE

Meningite bacteriene

Gripshover BM, Ellner JJ: Chronic meningitis. *In* Mandel GL, Bennett Je, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 865-874.

Quangliarello VJ, Scheld WM: New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1993;17:603-610.

Swartz MN, Apicella MA, Simberhaff MS: Bacterial meningitis. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders co, 1996, pp 1619-1624.

Meningite aseptice

Lepow ML, Carver Dh, Wright, et al: A clinicel, laboratory and epidemiologic investigation of aseptic meningitis during the 4-year period 1955-1958. N Engl J Med 1962;266:1181.

Encefalite

Johnson R: Viral Infections of the Nervous System. New York, Raven Press, 1982.

Nahmias AJ, Whitley RJ, Visitine AN, Takey Y, Alford CA Jr: HSV encephalitis; Laboratory evaluations and their diagnostic significance. J Infect Dis 1982;145:829.

Whitley RJ: Viral encephalitis. N Engl J Med 1990;323:242-250.

98

Infecţii ale capului şi gâtului

INFECŢIILE URECHII

Otita externă este o infecţie a canalului auditiv extern. Procesul începe ca o foliculită sau pustulă in canal. Germenii cel mai frecvent implicaţi sunt stafilococii, streptococii şi alţii de pe tegumente. Unele cazuri de otită externă au fost asociate cu folosirea de băi fierbinţi. Această infecţie (urechea înotătorului") este obişnuit dată de *Pseudomonas aeruginosa.*

Pacienţii cu otită externă se plâng de durere otică, care este uneori destul de mare, şi se mai plâng de prurit. Examinarea arată un canal extern inflamat.; membrana timpanică poate să nu fie afectată (În contrast pacienţii cu otită medie nu vor avea inflamaţie a canalului extern decât în cazul perforării timpanului). Otita externă cu celulită poate fi tratată cu antibiotice sistemice ca dicloxacilină sau eritromicină şi căldură locală. In absenţa celulitei irigările şi administrarea locală de antibiotice topice ca neomicina sau polimixina este suficientă. Pacienţii cu diabet zaharat riscă otite externe invazive (maligne) cu *P. aeruginosa.* In otitele externe maligne durerea este intensă şi infecţia invadează rapid oasele calotei şi poate duce la paralizii de nervi cranieni, invazia encefalului şi moarte. Tratamentul trebuie să includă debridările ţesuturilor necrozate în măsura posibilului şi un tratament de cel puţin 4-6 săptămâni cu o asociere de aminogliozid plus o penicilină de semisinteză activă pe *Pseudomonas* (cum este Ticarcilina). Mai pot fi eficiente şi Ceftazidimă imipenemul sau ciprofloxacina.

Otita medie este o infecţie a urechii medii întâlnită în primul rând la copiii preşcolari dar ocazional şi la adulţi. Infecţiile date de patogeni respiratori superiori se propagă prin obturarea drenajului prin tuba Eustache edematiată şi congestivă. Cei mai frecvenţi germeni în cauză sunt *Streptococus pneumoniae, Haemophilus influenzae* şi *Moraxella catarrhalis*, iar infecţiile virale cu otite seroase pot predispune la otite medii acute. Febra, durerea otică, scăderea auzului, vertij sau tinitus pot fi întâlnite la copiii mici, totuşi simptomele localizatoare pot să nu fie apreciate corect. Membrana timpanică poate apare inflamată, dar pentru a diagnostica otita medie cu certitudine, fie trebuie văzută masa de fluid din spatele membranei fie trebuie demonstrată scăderea mobilităţii membranei prin timpanometrie sau după insuflarea de aer în canalul extern

Tratamentul cu augmentin (amoxicilină acid clavulanic), Cotrimoxazol sau Cefaclor este in general eficace; asocierea decongestionantelor nu are valoare dovedită. Complicaţiile otitei medii sunt neobişnuite, dar includ mastoidita (infecţia celulelor aeriene mastoidiene), meningita bacteriană, abcesul cerebral şi empiemul subdural.

INFECŢIILE NASULUI ŞI SINUSURILOR

Rinita este o manifestare comună a numeroase infecţii virale respiratorii. Se caracterizează prin scurgeri nazale mucopurulente sau seroase care pot fi profuze. Când rinita este datorată infecţiei virale respiratorii, pot fi asociate şi faringită, subfuziuni conjuntivale şi febră. Rinita mai poate fi cauzată ca reacţie de sensibilizare la alergii respiratorii. Pacienţii cu rinită alergică au deseori o cută transversă peste piramida nasului la câţiva milimetri de vârf. Dovedirea eozinofilelor în preparatul umed din secreţiile nazale permite deosebirea imediată a rinitei alergice de cele infecţioase (Eozinofilele se recunosc în preparatul umed prin prezenţa granulelor citoplasmatice mari şi refractante) Ocazional, în urma unor operaţii sau traumatisme cerebrale pot fi scurgeri nazale de lcr. (liqvoree sau lcr - rinoree) ceea ce creează riscul unor meningite bacteriene. Lcr se deosebeşte uşor de secreţiile nazale prin conţinutul sărac în proteine şi concentraţia relativ mare de glucoză.

Sinuzita este o infecţie a sinusurilor aeriene paranazale, ce poate complica infecţiile aeriene superioare virale. Sinuzitele pot fi consecinţa rinitelor alergice sau unor anomalii structurale care interferează cu drenajul cavităţilor. Sinuzita primară este cauzată de patogeni ai căilor respiratorii superioare - *Streptoccocus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae* şi mai rar de anaerobi şi stafilococi.

Sinuzita poate fi dificil de deosebit de afecţiunile virale de căi respiratorii care de multe ori preced infecţia sinusurilor. Pacienţii se pot plânge de cefalee „înfundare" şi scurgeri nazale purulente. Cefaleea poate fi exacerbată prin aplecarea în faţă. Sinusurile afectate pot fi sensibile la apăsare si poate fi văzut puroi în cornetele nazale. Diagnosticul poate fi confirmat prin imposibilitatea transiluminării sinusului, radiografia de sinusuri arătând opacifierea, îngroşarea mucoasei sau nivele de lichid în sinusuri. Majoritatea pacienţilor cu sinuzite pot fi trataţi 10 zile cu ampicilină, amoxicilină sau cotrimoxazol la care se

asociază decongestive nazale. Pacienții cu stare toxică sau mai severă pot fi supuși la drenaj prin puncție sinusală cu efectuare de frotiuri gram și culturi din secreția obținută. Sinuzitele se pot complica cu meningite bacteriene, abcese cerebrale sau empiem subdural. In acest fel pacienții cu sinuzită și afectare neurologică trebuiesc investigați atent prin CT scan, ori de câte ori se suspectează un proces expansiv intracranian sau prin examinarea lcr. (vezi cap.97).

Mucormicoza rhinocerebrală este o infecție invazivă pornită de la nivelul nas-sinusuri produsă de fungi din ordinul *Mucorales*. Infecția poate conduce la o distrucție osoasă progresivă și invazia creierului. Mucormicoza rinocerebrală este întâlnită în primul rând la diabetici decompensați cu acidocetoză, la recipienții de organe transplantate și la cei cu hemopatii maligne.

Sunt caracteristice leziunile negre, necrotice ale palatului și mucoasei nazale. Majoritatea pacienților prezintă tulburări de senzoriu. Sunt frecvente tromboze vasculare și paralizii de nervi cranieni. Diagnosticul se susține pe demonstrarea prezenței unor hife mari, neseptate, in formă de panglică la examinarea histologică a raclatului sau biopsiei din leziune. Diagnosticul diferențial include infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sau cu alți fungi ca *Aspergillus* și cu tromboza de sinus cavernos. Mucormicoza rhinocerebrală este o urgență chirurgicală. Tratamentul comportă corecția - pe cât posibilă a proceselor necrotice, debridarea chirurgicală largă si administrare de amfotericină B.

INFECȚIILE GURII ȘI FARINGELUI

Stomatitele

Stomatitele, sau inflamațiile gurii pot fi produse de o mare varietate de procese. Pacienții cu stomatită se pot plânge de durere localizată sau difuză în gură, greutate în deglutiție și în controlul secrețiilor orale. Stomatite și dureri la nivelul gurii pot fi produse de o serie de deficiențe nutriționale (vitamina B12 și C, acid folic, niacină) și chemoterapie citotoxică.

Muguet-ul (mărgăritărelul) este o infecție a mucoasei orale cu specii de *Candida*. Poate fi văzut la copii mici ca și la pacienții sub tratament cu antibiotice cu spectru larg sau corticosteroizi (sistemici sau inhalați), la pacienți cu leucopenie (de ex. în leucoze acute) și la cei cu imunitatea celulară deficitară (ex. SIDA). In forma ușoară se manifestă printr-un depozit alb, brânzos, asimptomatic, exsudat ce afectează mucoasa buco - faringiană și care, îndepărtat, lasă o suprafață roșu intensă - crudă. In cazurile mai severe poate exista durere și un eritem înconjurător depozitelor. Diagnosticul este sugerat de aspectul caracteristic al leziunilor și se confirmă prin examinarea microscopică a exsudatului prelucrat cu K.OH. care evidențiază prezența de sferule și pseudohife caracteristice de Candida. Candidoza secundară antibioticelor și corticosteroizilor se rezolvă după întreruperea acestora. Oricum, se poate trata local cu clotrimazol. Formele refractare sau extinse esofaringian vor fi tratate cu ketoconazol sau fluconazol.

Ulcerele și veziculele orale (Tabelul 98-1).

Stomatita aftoasă

Aftele sunt ulcerații discrete, superficiale, dureroase, cu bază eritematoasă; ele pot fi unice sau multiple si de obicei afectează mucoasa labială și bucală. Puseele de stomatită aftoasă pot fi recurente și aproape debilizante. Simptomele pot dura câteva zile până la 2 săptămâni. Cauza acestor ulcerații este necunoscută iar tratamentul este simptomatic cu spălături saline ale gurii și anestezice locale. Ulcerațiile aftoase gigante pot apare la persoane cu SIDA; ele pot răspunde la terapie locală sau sistemică cu steroizi sau la thalidomidă.

Infecția cu virusul herpes simplex

Cu toate că recurențele de herpes simplex apăr pe marginea mucoasă a buzelor sau în apropierea ei, atacul primar afectează de obicei gura și faringele. Apariția leziunilor orale este deseori precedată cu circa 24- 48 ore de simptome generalizate ca: febră, cefalee și stare de rău. Regiunea afectată apare tumefiată și eritematoasă; curând apar mici vezicule care se rup formând ulcerații superficiale discrete care pot conflua. Diagnosticul poate fi pus prin raclarea bazei unei ulcerații. Colorarea Giemsa sau Wright a acestui material poate evidenția incluzii intranucleare și celule gigante multinucleate, caracteristice infecției cu herpes simplex. Culturile virale sunt mai sensibile dar mult mai costisitoare. Diagnosticul se mai poate stabili prin testul Elisa pentru antigenul viral în raclat. Tratamentul infecției primare cu acyclovir va diminua durata și va atenua intensitatea simptomelor fără însă a influența frecvența recurențelor.

Stomatita Vincent

Este o infecție ulcerativă a mucoasei gingivale dată de fusobacterii anaerobe și spirochete. Respirația este deseori greu mirositoare și ulcerațiile sunt acoperite cu un exsudat purulent gri murdar. Coloratia gram din exsudat arată fusobacteriile caracteristic gram- negative și spirochete. Tratamentul cu Penicilină este eficient. Netratată, infecția se poate extinde la spațiul periamigdalian și chiar afectează structurile vasculare laterocervicale (vezi mai jos).

TABELUL 98-1 Vezicule și ulcere orale

Stomatita aftoasă
Infecția primară cu herpes simplex
Stomatita Vincent
Sifilis
Coxsakie virus A (herpangina)
Fungi (histoplasmoză)
Sindrom Behçet
Lupus eritematos sistemic
Sindrom Reiter
Boala Crohn
Eritem polimorf
Pemfigus
Pemfigoid.

Sifilisul

Sifilisul poate produce un şancru primar nedureros în gură sau o placă mucoasă dureroasă care este o manifestare de lues secundar. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienţii activi sexual, cu ulceraţii orale mari (> 1 cm) şi va fi confirmat serologic, deoarece examinarea pe fond întunecat poate duce la confuzii cu alte spirochete orale nesifilitice.

Herpangina

Este o boală a copilăriei care produce ulceraţii discrete pe palatul moale, determinată de infecţia cu virusul coxsackie A.

Boli fungice

Mai rar, un ulcer sau nodul oral poate fi o manifestare a unei infecţii determinate prin histoplasmoză. Aceste ulcere sunt în general discret sau moderat simptomatice şi sunt umbrite de simptomatologia generală a micozei sistemice, diseminate.

Boli sistemice cauze de leziuni ulcerative sau veziculoase ale gurii

Ulceraţiile aftoase recurente ale gurii pot fi în cadrul sindromului Bechet. Ulceraţiile orale au fost asociate şi cu boli de colagen - ca lupusul eritematos sistemic, sindromul Reiter şi boala Crohn .Deşi bule sau ulceraţii mucoase izolate pot fi văzute în eritemul polimorf, pemfigus sau pemfigoid, aproape toţi aceşti pacienţi au şi leziuni cutanate asociate. Eritemul polimorf prezintă, cu valoare diagnostică, leziuni cutanate cu aspect în cocardă. Dacă nu este concludent se va recurge la biopsie cutanată.

Corticosteroizii pot fi salutari pentru pemfigus şi mai pot fi folosiţi în tratamentul eritemului polimorf major (Sindromul Stevens-Johnson) deşi nu există dovada unei eficienţe certe.

Conduita la un pacient cu odinofagie.

Acest paragraf se referă la conduita clinică faţă de bolnavii cu odinofagie dar discută şi bolile mai rare dar serioase ce se pot manifesta cu odinofagie. In evaluarea unui pacient cu dureri în gât, primul lucru important este distincţia dintre sindroamele odinofagice comune, benigne (faringite virale sau streptococice) şi cele mai rare dar mai periculoase. Pacienţii cu faringite virale sau streptococice au deseori un istoric de contact cu bolnavi cu boli respiratorii superioare. Simptome ca: tuse, rinită şi răguşeală (indicând afectarea laringiană), sugerează o infecţie virală de căi respiratorii superioare, deşi este important de reamintit că răguşeala poate fi întâlnită şi în infecţii cu mult mai severe, cum este epiglotita.

Examinarea faringelui

Când examinăm faringele, atenţia trebuie îndreptată în două direcţii. Întâi este importantă examinarea întregii cavităţi bucale. Nu numai că aceasta poate descoperi elemente cheie de diagnostic privind cauza simptomelor acuzate, dar poate de asemenea, să furnizeze un diagnostic precoce al unui cancer, intr-un moment când tratamentul va fi eficient. In al 2-lea rând trebuie ştiut că mucoasa amigdalelor şi a marginii mucoase a istmului faringian sunt de o culoare ceva mai roşie decât restul mucoaselor bucale la subiecţii normali. Aceasta nu trebuie confundată cu un semn de inflamaţie. Pacienţii cu faringite au de obicei faringele posterior roşu, inflamat. Tonsilele sunt deseori mărite şi roşii şi pot fi acoperite cu exsudat punctat sau confluent, ganglionii cervicali anteriori sunt deseori măriţi.

Dacă vreunul din cele *şapte semne* de pericol din Tabelul 98-2 este prezent, clinicianul trebuie să suspecteze o boală diferită de faringitele virală sau streptococică. Persistenţa simptomelor peste o săptămână este rareori văzută în infecţiile streptococice sau virale şi va orienta către alte procese (vezi "Faringite persistente sau rezistente la peniciline"). Dificultatea respiratorie, în particular stridorul (cornaj), dificultatea de a controla secreţiile orale sau de înghiţire va sugera posibilitatea unei epiglotite sau a infecţiei de ţesuturi moi. Durerea intensă, în absenţa eritemului faringian, poate fi întâlnită în câteva din cauzele extrarespiraratorii de odinofagie, ca şi în unele cazuri de epiglotite sau abcese retrofaringiene. Prezenţa unei mase palpabile la nivelul faringelui sau gâtului sugerează o infecţie de ţesuturi moi, iar prezenţa de sânge în ureche sau în faringe poate fi o indicaţie precoce a unui abces laterofaringian care erodează peretele arterei carotide. Un istoric corect şi examinarea minuţioasă va distinge cauzele comune şi benigne de odinofagie de cele rare, dar mai serioase.

Faringitele

Lista agenţilor patogeni asociaţi faringitelor este prezentată în Tabelul 98-3. Mai mult de jumătate din cazuri sunt date de virusuri respiratorii şi streptococi din grupul A. Majoritatea celorlalte cazuri nu au etiologie definită. Majoritatea cazurilor survin în lunile de iarnă. Practic, odată stabilit un

TABELUL 98-2 Şapte semne de pericol la pacienţii cu odinofagie

1. Persistenţa simptomelor peste 1 săptămână fără ameliorare
2. Dificultate în respiraţie, mai ales stridor
3. Dificultate în controlul secreţiilor salivare
4. Dificultate în deglutiţie
5. Durere intensă neînsoţită de eritem
6. Masă palpabilă în ţesuturi
7. Sânge, chiar în cantităţi mici, în faringe sau ureche

diagnostic clinic de faringită , cel mai important lucru este departajarea între o infecție streptococică de grup A, ce va fi tratată cu Penicilină, și o infecție virală ce va primi tratamentul simptomatic (ex. salicilați, gargară cu apă salină). Pentru că doar pe datele clinice nu se poate face o distincție certă între anginele streptococice și cele nestreptococice, toți pacienții cu infecție presupus bacteriană vor fi supuși unor teste rapide de identificare a streptococilor în exsudatul faringian (frotiu examinat pe loc). Frotiul are specificitate mare, prezența germenilor permite stabilirea diagnosticului de infecție streptococică. Testul este, însă, mai puțin sensibil, astfel că un test negativ va fi urmat de cultivare pe geloză - sânge a tamponului cu exsudat.

FARINGITE ȘI INFECȚII VIRALE RESPIRATORII. Mulți pacienți cu răceală comună (guturai) dată de rinovirusuri, coronavirusuri, adenovirusuri sau gripă au și faringită asociată. Alte semne de răceală - rinoree, congestie conjunctivală și tuse - sugerează un virus respirator; febra și mialgiile sugerează o gripă. Simptomele se remit în general în câteva zile fără tratament.

Mononucleoza infecțioasă, dată de virusul Epstein - Barr, evoluează deseori cu faringita. Pacienții se mai plâng deseori de febră și stare de rău. La examinare faringele poate fi inflamat și amigdalele hipertrofiate și acoperite cu exsudat purulent alb. Ganglionii cervicali sunt deseori mult măriți și deseori sunt prinse și alte grupe ganglionare (generalizat) și splenomegalie. Examinarea unui frotiu de sânge periferic arată limfocite atipice și sunt prezenți anticorpi heterofili (ex. testul Monospot) sau anticorpi specifici antiantigen capsidic-ceea ce va confirma diagnosticul.

Infecția primară HIV se manifestă deseori cu febră, faringită, și adenopatie generalizată uneori asociată cu un exantem generalizat maculopapulos (vezi cap. 108).

FARINGITA STREPTOCOCICĂ. Angina streptococică poate produce simptome moderate sau severe. Faringele este în general inflamat, iar exsudatul amigdalian este frecvent dar nu universal. Febra poate fi prezentă și ganglionii cervicali măriți și dureroși. Distincția clinică între angina streptococică și nestreptococică nu este ușoară astfel că de la toți pacienții se va cerceta exsudatul faringian (vezi mai sus). Creșterea streptococilor betahemolitici din grup A sau detectarea antigenelor corespunzătoare este indicație pentru tratament cu penicilină (sau eritromicină la cei sensibilizați la penicilină). Antibioticele pot scurta durata simptomelor date de această infecție, dar ele sunt date mai ales pentru a scade frecvența febrei reumatice, care poate apare în urma unor faringite streptococice netratate.

FARINGITE CAUZATE DE ALTE BACTERII. Difteria, produsă de *Corynebacterium diphtheriae* este o boală rară în SUA, cu până la 5 cazuri confirmate anual după 1980. Pseudomembranele cenușii sângerează dacă sunt smulse și pot, mai rar, duce la obstrucția letală a căilor respiratorii. Cea mai mare parte a morbidității și mortalității prin difterie este corelată de eliberarea de toxină cu efecte neurologice și cardiace. O faringită autolimitantă, deseori asociată cu exantem scarlatiniform difuz poate fi cauzată de Arcanobacterium

(fostul Corynebacterium) hemolyticum. Această infecție poate fi tratată cu penicilină sau eritromicină

TABELUL 98-3 Cauze de faringite

Virali
Virusuri respiratorii[x]
Adenovirusuri
Herpes simplex
Virus Epstein - Barr
Virus Coxsackie A (herpangina HIV)
Mycoplasma pneumoniae
Bacterii
Streptococcus grup A[x]
Streptococus grup C
Fasospirili Vincent
Corynebacterium diphteriae
Arcano bacterium hemolyticum
Neisseria gonorrhoeae.
Fungi
Candida (Muguet)

[x] cauzele cele mai frecvent identificabile în faringite.

Epiglotita

Epiglotita, de obicei o boală agresivă a copiilor mici, poate apare și la adulți. Recunoașterea din timp a acestei entități este esențială, deoarece întârzierea diagnosticului și tratamentului duce frecvent la deces, care poate surveni acut, în câteva ore de la debutul simptomelor. Diagnosticul trebuie avut în vedere la orice pacient cu odinofagie și cu una dintre următoarele manifestări cheie: 1) dificultate la înghițire; 2) secreții salivare copioase; 3) durere intensă în absența eritemului faringian (faringele poate apare normal sau inflamat) și 4) dificultate respiratorie, mai ales stridor (cornaj).

Pacienții cu epiglotită au, deseori, o poziție caracteristică; ei se întind pe burtă pentru a evita obstrucția completă a căilor respiratorii de către epiglota tumefiată și se opun oricărei încercări de întoarcere în poziție dorsală. Diagnosticul poate fi confirmat prin radiografie laterală a gâtului sau prin laringoscopie indirectă, cu vizualizarea epiglotei umflate și roșii. Această examinare trebuie făcută cu pacientul în poziție șezândă, pentru a diminua riscul spasmului laringian. Mai mult, medicul trebuie să fie pregătit pentru efectuarea unei traheostomii de urgență în caz de spasm. Tratamentul are 2 obiective majore : protejarea libertății căilor respiratorii și o terapie antimicrobiană corespunzătoare. Intubarea endotraheală profilactică sau traheostomia sunt deseori indicate dacă tulburările respiratorii se accentuează în perioada observației. Deoarece patogenul cel mai probabil este *Haemophilus influenzae*, ce poate fi producător de β -lactamaze, o alegere bună se va orienta către o cefalosporină de generația II sau III sau către Unasin (ampicilină + sulbactam). Corticosteroizii pot atenua parte din edemul inflamator; totuși eficiența lor rămâne nedovedită. Pacienții cu dificultăți respiratorii trebuie să aibă

căile respiratorii protejate prin intubaţie sau traheotomie.

Pacienţii fără acuze respiratorii trebuie monitorizaţi permanent într-o secţie ATI şi intubaţi de la apariţia primelor semne de dificultate. Copiii mici contacţi apropiaţi cu bolnavul cu o formă invazivă de boală cu *H. influenzae* riscă infecţie secundară serioasă. Copiii sub vârsta de 4 ani, contacţi apropiaţi cu pacientul index şi toţi membrii familiei din case cu copii sub 4 ani vor primi profilaxie cu rifampicină (20 mg/kg/zi până la 600 mg de 2 ori/zi - total 4 doze).

Infecţii ale părţilor moi

QUINSY (termen fără corespondent in lb. română). Quinsy este un abces sau flegmon pariamigdalian unilateral, complicaţie neobişnuită a anginelor. Pacientul are durere şi dificultate la înghiţire şi deseori nu-şi poate controla secreţiile orale. Trismusul (incapacitatea de a deschide gura datorată spasmului muscular) poate fi prezent. Examinarea arată tumefacţia ţesutului periamigdalian şi deplasarea laterală a luetei. Examinarea digitală simte prezenţa unei colecţii .In stadiul de flegmon, terapia cu penicilină poate fi adecvată; abcesul poate fi identificat la CT scan şi necesită drenaj chirurgical (Tabelul 98-4) Netratat, quinsy poate duce la edem glotic şi compromiterea respiraţiei sau la abcese ale spaţiului laterofaringian.

TROMBOFLEBITA SEPTICĂ A VENEI JUGULARE. O complicaţie a anginei bacteriene sau flegmonului periamigdalian este tromboflebita septică a venei jugulare (sindrom septic postanginos). La mai multe zile după o adinofagie, pacientul (în general un adolescent sau adult tânăr) observă durere progresivă şi sensibilitate la palparea gâtului . De multe ori apare o tumefacţie la unghiul mandibulei.

Febra este mare; bacteriemia este prezentă de obicei cu specii de *Fusobacterium* şi frecvent embolizări septice pulmonare. Tratamentul este cu penicilină iv 10 mii ui zilnic , plus metronidazol 500 mg la 6 ore. Pacienţii cu febră persistentă au indicaţie de excizie chirurgicală a venei jugulare.

TABELUL 98-4 **Indicaţii de drenaj chirurgical. Infecţii ale ţesuturilor moi parafaringiene**

Infecţia	Indicaţie chirurgicală
Quinsy	Abcese sau compromiterea respiraţiei
Abces latero faringeal	Abcese
Tromoflebita de venă jugulară	Febră peste 5-6 zile la tratament antibiotic.
Abces retrofaringean	Abcese sau compromiterea respiratorie
Angina Ludwig	Abcese sau compromiterea respiraţiei

ABCESELE RETROFARINGIENE. Această complicaţie a anginelor este rară la adult, ştiind că formaţiile limfatice care dau această localizare sunt atrofiate la adult. Majoritatea cazurilor la adult sunt posttraumatice (de ex. postendoscopii) sau prin extensia unei osteomielite cervicale. Pacientul acuză deseori dificultate la deglutiţie şi mulţi se plâng de dispnee, mai ales în poziţie şezândă la vertical. Diagnosticul poate fi suspectat prin prezenţa unei mase voluminoase la nivelul peretelui posterior al faringelui şi se confirmă prin radiografierea laterală a gâtului.

ABCESELE SPAŢIULUI LATEROFARINGIAN. Această infecţie rară este asociată unei severităţi deosebite din cauza proximităţii structurilor vasculare. Extensia la vena jugulară poate da tromboflebită cu embolii septice pulmonare (sindromul septic postanginos) prezentat mai devreme. Eroziunea arterei carotide poate duce la hemografie brutală cu exsangvinare. Aceasta poate fi însă precedată prin cantităţi mici de sânge in ureche sau faringe. Această infecţie este în general asociată cu tumefacţia sensibilă angulomandibulară. Intervenţia chirurgicală promptă poate salva viaţa pacientului.

ANGINA LUDWIG. Celulita - flegmonul planşeului bucal, este în general secundară unei infecţii odontogene. Limba este împinsă în sus şi nu există deseori o induraţie fermă a spaţiului submandibular şi a bazei gâtului. Mai pot apare edem laringean cu compromiterea respiraţiei, necesitând măsuri de protecţie a căilor aeriene. Penicilina este antibioticul de elecţie. Incizia largă a spaţiului submandibular poate fi uneori indicată pentru a permite decompresiunea şi drenajul adecvat, deşi incizia poate să nu fie necesară dacă pot fi corect protejate căile respiratorii.

Cauze extrarespiratorii de odinofagie

Trebuie avute în minte multiple cauze extrarespiratorii de odinofagie. Pacienţii mai în vârstă, care se plâng de odinofagie în timpul urcatului scărilor sau la enervări, pot fi suspectaţi de angina pectoris cu iradiere particulară. Pacienţii hipertensivi ce se prezintă cu o durere intensă şi brusc instalată în gât pot avea un anevrism disecant de aortă. La aceşti pacienţi deglutiţia este de obicei normală. Pacienţii cu tiroidită subacută "de Quervain" pot acuza febră şi dureri în gât cu iradiere otică.

La pacienţii cu tiroidită, tiroida este de obicei sensibilă şi VSH accelerată. Pacienţii cu deficienţe vitaminice pot avea mucoasa gurii şi faringelui uscată (vezi Tabelul 98-1) Examinarea poate vizualiza o limbă lucioasă şi de culoare roşie intens, cu papile şterse.

Faringite persistente sau rezistente la penicilină

Majoritatea anginelor virale şi streptococice sunt autolimitante şi simptomele se remit de obicei în 3-4 zile. Persistenţa inflamaţiei dureroase va ridica prompt posibilităţile următoare:

ABCES DE PĂRȚI MOI CU FLEGMON. Rareori tonsilitele se extind la țesuturile moi învecinate faringiene, producând o infecție cu potențial evolutiv letal (vezi mai devreme)

GONOREEA FARINGIANĂ. Deşi aproape toate cazurile de gonoree faringiană sunt asimptomatice, o faringită uşoară poate fi rar întâlnită. Această infecție nu va răspunde la dozele de penicilină recomandate pentru faringită; mai mult, gonococul este relativ rezistent la fenoximetil penicilină (Penicilina V). Cu probabilitate, gonococul nu va creştere pe medii uzuale de cultură, izolarea necesitând însămânțarea exsudatului faringian proaspăt recoltat pe mediul selectiv - ex. Thayer -Martin (vezi Cap.107).

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ. Un virus capabil să producă o faringită exsudativă mai persistentă este virusul Epstein - Barr, agentul mononucleozei infecțioase. Boala poate asocia adenopatii, splenomegalie, stare de rău general şi exantem. Frotiul de sânge periferic relevă de obicei prezența a numeroase limfocite atipic. Pacientul va fi sfătuit să se abțină de la sporturi de contact, pentru că ruptura splinei mărite poate fi fatală.

LEUCOZA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ. Angina exsudativă persistentă poate fi o formă de manifestare a leucozei acute limfoblastice (ALL). Diagnosticul poate fi suspectat prin examinarea unui frotiu de sânge periferic; totuşi este necesară oarecare experiență pentru a deosebi limfoblaştii din ALL de limfocitele atipice din mononucleoza infecțioasă.

ALTE STĂRI LEUCOPENICE. Stomatita sau faringita pot fi forme de manifestare la pacienții cu anemie aplastică sau agranulocitoză. Cum unele dintre aceste cazuri sunt induse medicamentos (de ex. propil - tio - uracil, phenitoin) un istoric minuțios al terapiei, de la prima prezentare, poate sugera cauza. Întreruperea promptă a acelui medicament poate salva viața. Deşi odinofagia este un simptom comun al pacienților cu boli relativ benigne, rareori poate fi o manifestare inițială a unei boli serioase potențial letale. Oricare din cheile de diagnostic prezentate în tabelul 98- 2 va trebui să alerteze pe clinician asupra posibilității unui proces extraordinar.

BIBLIOGRAFIE

Gwaltney JM: Pharyngitis. *In* Mandell GL, BennettJC, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infections Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp.566-572.

Stevens DL: Streptococcal infections. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1585-1590.

Mayo-Smith MF, Spinale JW, Donsky CJ, et al: Acute epiglottitis: An 18-year experience in Rhode Island. Chest 1995;108:1640-1647.

Mufson MA: Viral Pharyngitis, Laryngitis, Croup, and Bronchitis. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1749-1751.

99

Infecţii ale tractului respirator inferior

Pneumoniile reprezintă obişnuit în jur de 1o% din spitalizările în serviciile medicale Nord Americane şi sunt printre principalele cauze de moarte în perioada productivă a vieţii. Deşi se plasează pe locul 6 printre cauzele de moarte în SUA, este prima între afecţiunile potenţial letale ce pot fi prompt rezolvate dacă este consultat un medic. Fiecare medic trebuie astfel să fie adeptul *rapidităţii* diagnosticului şi tratamentului la un pacient cu pneumonie. Infecţiile joase respiratorii pot fi produse de toţi agenţii - virusuri, chlamydii, rickettsii, mycoplasme, bacterii, protozoare şi paraziţi. Cauza probabilă a infecţiei poate fi sugerată în urma anamnezei atente şi examenului fizic. Spectrul clinic al pneumoniilor produse de diverşi agenţi patogeni se suprapune totuşi în mare parte. Examinarea microscopică a secreţiilor respiratorii permite un pas important şi rapid în diagnosticul diferenţial al pneumoniilor.

PATOGENIA PNEUMONIILOR

Germenii pot penetra în plămân hematogen, prin propagare din aproape în aproape a unui focar de infecţie, prin inhalarea unor particule aerosolice şi, mai frecvent, prin apariţia unor secreţii orofaringiene. In ultimul caz, germenii ce colonizează orofaringele vor determina flora secreţiilor aspirate şi - probabil natura pneumoniei consecutive. Unii germeni ca *S pneumoniae* pot coloniza tranzitor orofaringele la persoanele sănătoase. Alţii ca bacilii gram negativi sunt mai prevalenţi în tractul respirator superior la pacienţii debilitaţi şi spitalizaţi. Aspirarea florei orofaringiene normale poate duce la pneumonii necrotizante cauzate de un amestec de bacterii anaerobe din gură.

Mărimea inocolului (numărul germenilor aspiraţi) poate fi un factor important în dezvoltarea pneumoniei. Studii cu radioizotopi au demonstrat că până la 45 % din persoanele sănătoase aspiră componente ale secreţiilor orofarigiene în timpul somnului. In majoritatea cazurilor bacteriile sunt avirulente relativ, şi mijloacele de apărare locală - incluzând tusea şi mişcarea cililor mucoasei - sunt eficiente în prevenirea dezvoltării unei pneumonii. Cei cu afecţiuni structurale ale faringelui sau cu reflexul de tuse deprimat prin medicaţii, alcool, sau boli neuromusculare prezintă riscul cel mai mare de dezvoltare a unei pneumonii de aspiraţie. Celulele ciliate specializate ale mucoasei bronşiilor sunt acoperite cu un strat de mucus care fixează particulele străine şi le elimină prin mişcarea de reptaţie a cililor până la un nivel unde reflexul de tuse preia oficiul de expulzare rapidă. Depresia funcţiei de transport ciliar, cum se observă la pacienţii cu boli obstructive cronice pulmonare, creează predispoziţia pentru infecţii bacteriene. Denudarea epiteliului respirator prin infecţia cu virusul gripal poate fi unul din mecanismele prin care gripa predispune la pneumonii bacteriene. La nivelul alveolelor şi bronşiolelor celor mai mici, macrofagele alveolare şi opsoninele humorale, inclusiv anticorpii şi complementul deţin roluri de apărare contra infecţiei.

Infecţia cu *Mycobacterium tuberculosis* este de obicei dobândită prin inhalarea nucleilor de picături de secreţii respiratorii, aerosolizaţi. O infecţie primară se stabileşte în parenchinul pulmonar şi ganglionii limfatici tributari acestui focar, cu formarea unei infecţii primare progresive, dar în majoritatea cazurilor aceasta se rezolvă după producerea unei afectări respiratorii blânde. Reactivarea infecţiei poate să nu survină niciodată sau se poate petrece în absenţa unor factori favorizanţi aparenţi, sau în momente când capacitatea imună celulară este scăzută. Exemple de astfel de scăderi sunt malnutriţia, infecţiile virale intercurente, administrarea de corticosteroizi sau preparate citotoxice, bolile asociate cu imunosupresie - ca boala Hodgkin şi infecţia cu HIV.

EPIDEMIOLOGIE

Germenii obişnuiţi in pneumoniile comunitare şi nosocomiale sunt descrişi în Tabelul 99-1. Ca regulă generală, pneumococul este un patogen important la orice vârstă, iar gripa şi tuberculoza devin mai frecvente cu creşterea vârstei. Deşi Mycoplasma produce mai rar pneumonii la bătrâni, ea este în primul rând o infecţie a tinerilor. Anumite boli sistemice pot fi asociate cu pneumonii de etiologii particulare (Tabelul 99-2) Agentul patogen cauzal poate fi sugerat de cunoaşterea istoricului (Tabelul 99-3). Pneumoniile asociate cu supresie hematopoietică şi cu bolile maligne vor fi discutate în Capitolul 109.

TABELUL 99-1 Agenții patogeni importanți în etiologia pneumoniilor

Populația	Agenții
Adulți tineri sănătoși	*Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*, virusuri respiratorii
Bătrâni	*S peumoniae*, virusul gripal, *Mycobacterium tuberculosis*
Debilitați	*S. pneumoniae*, v, gripal, flora orală, *M. tuberculosis*, bacili gram negativi
Spitalizați	Flora orală, *Staphilococcus aureus*, bacili gram-negativi, *Legionella* spp.

CONDUITA DIAGNOSTICĂ LA UN PACIENT

Un element esențial în istoricul bolii, cu valoare diagnostică diferențială este durata simptomelor. Pneumoniile date de pneumococ, mycoplasma și virusuri, au de obicei evoluție acută. Simptomele datează de la câteva ore la câteva zile, deși ocazional poate exista o perioadă prodromală mai lungă, virală înaintea grefei bacteriene. În contrast, pneumoniile cu simptome de peste 10 zile sunt rareori date de germeni uzuali și trebuie să ridice suspiciunea unor etiologii micobacteriene, fungice sau cu anaerobi (anaerobii pot produce infecții acute sau cronice) sau a prezenței unui defect anatomic de tipul unei mase endobronșice. Contactele profesionale și călătoriile oferă deseori chei de diagnostic etiologic în cazul unor pneumonii mai rare (Tabelul 99-3)

Deși aceste pneumonii sunt neobișnuite, ele vor fi tratate cu toată atenția in condițiile respective, deoarece, prost tratate, unele pot fi fatale.

Un istoric de rinofaringită sugerează virusuri respiratorii sau *Mycoplasma penumoniae*. Diareea se asociază cu *Legionella pneumophila* în unele focare, dar nu în toate. O tuse persistentă neproductivă caracterizează unele infecții cu *Mycoplasma*; simptome de gripă, mialgii și stare de rău - sunt frecvente în gripă dar pot fi întâlnite și în pneumonia cu *Mycoplasma*. Un frison solemn este foarte sugestiv pentru pneumonie bacteriană (deseori pneumococică). Deși efuziuni pleurale mici pot fi văzute în pneumonii nebacteriene, durerea pleuritică mare la un pacient cu pneumonie sugerează o etiologie bacteriană. Sudorațiile

TABELUL 99-2 Boli specifice și pneumoniile asociate

Boala	Pneumonia
Convulsii	Aspirație (anaerobi amestecați)
Alcoolism	Aspirație, *Streptococcus pneumoniae* bacili gram - negativi
Diabet zaharat	Bacili gram negativi *Mycobacterium tuberculosis*
Anemie falciformă	*S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*
Pneumopatie cronică	*S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Maraxella catarrhalis*, bacili gram negativi, *Legionella pneumophila.*
Insuficiență renală cronică	*S. pneumoniae, M tuberculosis, L pneumophila*

TABELUL 99-3 Contacte asociate cu pneumonii

Sursa/localizarea	Pneumonia
Vite, capre, oi	Febra Q, bruceloza
Iepuri	Tularemie
Păsări	Psittacoză, histoplasmoze[x)]
Rozătoare	Hantavirus
Căpușe de câine	Ehrlichioza
S-V Statelor Unite	Coccidioidomicoză
Văile Mississippi, Ohio	Histoplasmoză, blastomicoză
Țări în curs de dezvoltare	Tuberculoză.

(*) Contact cu păsări și dejecte de lilieci.

nocturne sunt întâlnite în pneumoniile cronice și sugerează o infecție tuberculoasă sau fungică. Majoritatea pacienților cu pneumonie au tuse, febră, tahipnee și tahicardie. Febra fără creșterea concomitentă a pulsului poate fi văzută in legioneloză, infecții cu Mycoplasma și alte pneumonii nonbacteriene. Pacienții cu tuberculoză au deseori o febră persistent mare în relativ confort - comparativ cu cei cu pneumonie acută bacteriană. În prezența pleureziei respirația poate fi superficială. Tahipneea progresivă, cianoza și antrenarea mușchilor respiratori auxiliari indică o boală severă. Prezența unei halene sugerează infecție cu anaerobi. Confuzia mentală la un pacient cu pneumonie va ridica imediat suspiciunea unei afectări meningiene, care apare mai frecvent la cei cu pneumonie pneumococică. Confuzia poate totuși să fie un simptom predominant clinic în cazuri de pneumonie la bătrâni în absența unei meningite asociate. Oricum, pacientul cu pneumonie și stare confuzională trebuie examinat și prin efectuarea unei puncții lombare de diagnostic al lcr.

Prezența unui sindrom de condensare - matitate la percuție, suflu tubar, raluri, accentuarea murmurului vezicular și pectorilocvie afonă - sugerează pneumonia bacteriană. Inițial în evoluția pneumoniei, totuși, examenul fizic poate fi normal.

TABLOUL RADIOLOGIC LA PACIENȚII CU PNEUMONIE

Disociația clinico-radiologică este văzută adesea la pacienții cu pneumonie virală sau *M. pneumoniae*. Radiografia toracică la pacienții cu infecție cu *Mycoplasma* sugerează deseori o infecție mai serioasă decât a fost impresia clinică după examenul fizic. Disocierea inversă apare la pacienții cu infecție cu *Pneumocystis carini*, care par intens bolnavi în ciuda unei radiografii pulmonare normale sau aproape Aceasta mai poate fi văzută în faza inițială a pneumoniilor bacteriene acute, când durerea pleuritică, sputa purulentă, tusea și ralurile inspiratorii pot precede modificările radiologice cu multe ore. O radiografie " negativă" nu poate niciodată exclude posibilitatea unei pneumonii bacteriene dacă simptomatologia clinică este prezentă. Un bloc lobar de condensare sugerează o pneumonie bacteriană; totuși pacienții cu pneumopatie cronică, pot să nu exprime clinic și de multe ori nici radiologic, tablou de condensare în evoluția unei pneumonii bacteriene. Infiltratele interstițiale sugerează un proces nonbacterian dar mai pot fi văzute inițial în pneumoniile stafilococice. Adenopatia hilară mărită poate

TABELUL 99-4 Pneumonii necrotizante

Comune

Tuberculoza
Staphilococcus
Bacili gram negativi
Anaerobi
Fungi

Rare

Streptococcus pneumoniae
Legionella
Pneumocystis carinii
Virus

? Niciodată

Mycoplasma pneumoniae

sugera o tumoră concomitentă dar mai poate fi văzută în tuberculoza primară, pneumonii virale şi fungice. Revărsatele pleurale mari vor sugera pneumonie pneumococică sau tuberculoză. Pneumatocelele se văd la pacienţi după barotraume respiratorii dar apar frecvent în cursul pneumoniei stafilococice mai ales la copii şi la cei cu pneumonie cu *Pneumocystis carinii.* Prezenţa de cavităţi identifică pneumoniile necrotizante. Aceste aspecte exclud practic virusurile şi mycoplasma şi fac improbabilă etiologia pneumococică (tabelul 99.-4).

ALTE DATE DE LABORATOR

La pacienţii cu pneumonie bacteriană, leucograma arată deseori (dar nu invariabil) leucocitoză. Printre pacienţii cu infecţie stafilococică, leucocitoza atinge 2o.ooo sau peste 30.000 celule/ µl. Devierea spre stânga ca apariţie de forme imature este frecventă. Pacienţii cu pneumonii nonbacteriene tind să aibă leucopenie. Creşterea moderată a bilirubinei serice conjugate poate fi văzută în multe infecţii bacteriene dar este particular de frecventă în pneumonia pneumococică.

DIAGNOSTICUL ŞI CONDUITA TERAPEUTICĂ LA PACIENTUL CU PNEUMONIE

Când se prezintă un bolnav cu debut acut cu frisoane, urmat de tuse, junghi, febră spută ruginie sau galbenă şi dispnee, iar la examenul fizic se găsesc tahipnee şi semne de inflamaţie alveolară - chiar minime (de ex. respiraţie suflantă la una din bazele pulmonare) trebuie pus un diagnostic prezumptiv de pneumonie bacteriană, examinată sputa şi începută o terapie adecvată, indiferent de rezultatul radiologic. Modificările radiologice pot întârzia mai multe ore după debutul clinic al pneumoniei.

Tratamentul empiric poate fi eficient la mulţi pacienţi cu pneumonie comunitară fără examene de laborator sau spută. Totuşi această practică promovează folosirea fără alegere a antibioticelor cu spectru larg ce va duce la creşterea rezistenţei germenilor. Această practică poate risca şi erori de diagnostic, plasând pacienţii rezistenţi la riscul unei morbidităţi şi letalităţi crescute.

Examinarea secreţiilor respiratorii

Examinarea secreţiilor respiratorii este esenţială pentru un diagnostic corect şi tratamentul indicat al pneumoniei. Când anamenza şi examenul fizic indică o pneumonie, imediat va fi examinat un frotiu gram din spută. Recoltarea corectă a sputei poate fi verificată prin: 1) absenţa celulelor epiteliale squamoase şi 2) prezenţa polinuclearelor neutrofile, 10 - 15 pe câmp cu un obiectiv puternic. Prezenţa macrofagelor alveolare şi a celulelor epiteliale bronşice confirmă originea din zona inferioară a tractului respirator. Un prelevat cu multe celule epiteliale squamoase (peste 5/ câmp cu obiectiv mare) nu are valoare nici pentru frotiul gram şi nici pentru culturi, deoarece este contaminat cu secreţii ale aparatului respirator superior.

În unele cazuri, pacientul nu poate produce o probă corectă de spută în ciuda încercărilor riguroase de a induce expectoraţia folosind o soluţie 3% salină hipertonă în aerosoli. Cu cât pacientul este mai bolnav şi mai mare probabilitatea unui germen rezistent la penicilină, cu atât este mai importantă recoltarea corectă a unei probe de spută pentru examen curent şi culturi. Aceasta poate fi obţinută prin aspirare nasotraheală, realizată prin plasarea pacientului în decubit dorsal cu ceafa în hiperextensie şi insinuarea unui cateter de plastic flexibil, alunecos, din nas în faringele posterior. In timpul unei inspiraţii tubul va fi împins rapid prin glotă în trahee, se execută succţiunea iar secreţiile sunt colectate într-o capcană Lugen. Tusea intensă stimulată prin această procedură produce adesea un specimen suplimentar excelent de spută.

(*Notă* : Sputa expectorată, ca şi sputa aspirată pe tub naso - traheal nu pot fi cultivate în anaerobioză din cauza contaminării universale cu flora orală).

Dacă şi aspiraţia nasotraheală nu reuşeşte să obţină un specimen bun pentru analiză, aspiraţia transtraheală va fi evaluată *numai* dacă clinicianul are experienţa acestei proceduri şi nu este posibilă bronhoscopia.

Specimenul colorat gram va fi examinat cu imersia. Prezenţa unui germen predominat, mai ales intracelular - în neutrofile, sugerează că acesta este patogenul implicat. In cazuri de aspiraţie a florei orale, organismele găsite sunt un amestec de streptococi orali, bacili gram pozitivi şi gram negativi. In unele cazuri pot exista celule inflamatorii fără germeni vizibili pe frotiul gram. Aceasta poate sugera un număr de posibilităţi, multe fiind de pneumonii nonbacterine (Tabelul 99- 5). Dacă nu este cert diagnosticul de pneumonie bacteriană acută se va cerceta prezenţa unor mycobacterii prin frotiuri colorate pentru bacili acid alcoolo rezistenţi sau în fluorescenţă cu a auramină. - rodamină. Dacă se suspectează o legionelloză se va încerca o coloraţie imunofluorescentă pentru *Legionella,* deşi şansa de a o identifica în spută este redusă.

Demonstrarea prezenţei unor fibre elastice într-un preparat de spută tratat cu KOH, stabileşte diagnosticul de pneumonie necrotizantă (vezi - Tabelul 99 - 4). Este important că testul poate fi pozitiv în absenţa unei evidenţe radiologie de cavitaţie. La circa 20 - 30 % dintre pacienţii cu pneumonii bacterine hemoculturile pot fi pozitive.

Rezultatele culturilor din spută trebuie interpretate cu rezervă, ştiind că patogenii cauzali pot să nu crească iar germenul izolat să nu fie responsabil de infecţie.

în spută, confirmă diagnosticul. Tratamentul cu tetraciclină sau Eritromicină scade durata simptomelor şi grăbeşte rezoluţia radiologică dar nu eradichează organismul din tractul respirator.

Chlamydia pneumoniae

Aproximativ 5- 10% din cazurile de pneumonii comunitare pot fi produse de *Chlamydia pneumoniae* (fostul agent TWAR). Infecţia difuzează în mediu probabil pe cale aerogenă de la persoană la persoană, iar debutul este în general subacut, deseori cu faringită, sinuzită, apoi bronşită şi pneumonie. Aspectul radiologic al pneumoniei seamănă cu cel din infecţia cu *Mycoplasma*. Boala este relativ uşoară şi deseori prelungită. Diagnosticul acestei infecţii este dificil şi reclamă cultivarea organismului pe linii celulare speciale, sau evidenţierea acidului nucleic prin PCR. Deşi organismul este sensibil la eritromicină sau tetracicline, tratamentul poate avea efect minor asupra evoluţiei bolii.

Legionella spp

Speciile de *Legionella* sunt bacili negativi pretenţioşi, responsabili de infecţii respiratorii încă mult timp anterior epidemiei celebre de "boală a legionarilor" din 1976 care a condus la recunoaşterea bolii ca entitate distinctă şi la identificarea bacilului responsabil (Mortalitatea mare din acea epidemie prin boala până atunci necunoscută la participanţii la Congresul legionarilor a distrus reputaţia unuia dintre cele mai bune hoteluri din Philadelphia). Aceste organisme sunt larg distribuite în apă iar epidemiile au fost corelate cu prezenţa lor în turnuri de apă, aparate de aer condiţionat, condensoare, apă potabilă şi chiar în dispozitivele de duş din spitale. Infecţia poate apare sporadic sau epidemic. Deşi sunt afectate persoane sănătoase, riscul cel mai mare îl prezintă pacienţii cu boli cronice de cord, plămâni sau rinichi, cu boli maligne sau cu depresie a imunităţii celulare. După o perioadă de 2-10 zile de incubaţie, boala începe obişnuit gradat, cu tuse uscată, detresă respiratorie, febră, frisoane, stare de rău, astenie, cefalee, confuzie şi tulburări gastrointestinale. Radiografia pulmonară arată opacităţi alveolare lobare sau în focare izolate cu sau fără reacţie pleurală. Diagnosticul este sugerat clinic de combinaţia de pneumonie rapid progresivă, tuse uscată şi afectare multiorganică. Frotiul gram din spută arată neutrofile şi nici un germen. Diagnosticul poate fi făcut prin trei metode: (1) Testarea în ser a anticorpilor în imunofluorescenţă indirectă, pozitivi la 75% din pacienţi, dar seroconversia survine în jur de 8 săptămâni de la debut. (2) testarea anticorpilor în imunofluorescenţă directă a antigenului, în secreţiile respiratorii - metoda cea mai rapidă de stabilire diagnosticului, evidenţiind antigenul specific in 95% din cazuri. Sensibilitatea metodei este cea mai mare pe specimenele de spută aspirate prin bronhoscopie sau puncţie transtraheală decât în cea expectorată (3) germenul poate fi cultivat pe un mediu special (cu extract de drojdie neagră- „charcoal yeast") dar creşterea necesită circa 10 zile.

Eritromicina este tratamentul de elecţie; aplicat precoce determină reducerea mortalităţii de 4-5 ori. Pacienţii răspund în 12 - 48 ore şi rareori febra, leucocitoza sau starea confuzională persistă peste 4 zile de tratament. In cazurile severe se va asocia rifampicina. Ciprofloxacina poate fi de asemeni eficientă dar experienţa clinică este încă redusă.

Pneumonii comunitare de etiologie incertă

Există situaţii in care, din cauza dificultăţilor în obţinerea specimenelor corecte de spută sau din lipsa de dotare a laboratorului clinic, poate fi necesară începerea unui tratament empiric. In aceste situaţii se recomandă o terapie iniţială cu cefuroximă şi eritromicină.

Tuberculoza

Anual, în SUA se înregistrează aproximativ 25.000 cazuri noi de tuberculoză, faţă de o incidenţă mondială de 7-10 milioane. Ponderea este în creştere din cauză că tuberculoza este complicaţia cea mai frecventă la pacienţii cu SIDA. In America de Nord un număr disporporţionat de mare de cazuri afectează în special pe cei născuţi în alte zone pe cei din minorităţi rasiale şi etnice şi pe săraci *Mycobacterium tuberculosis* se transmite aerogen de la un pacient infectat cu tuberculoză pulmonară cavitară la persoane receptive neinfectate anterior cu acest organism. Infecţia primară se manifestă obişnuit doar prin pozitivarea Idr. la tuberculină. Ocazional, pacientul poate dezvolta simptome suficiente ca febră si tuse neproductivă pentru a solicita un consult medical când se va face un examen radiologic pulmonar.; se observă infiltrat lobular sau izolat în segmentul anterior al lobilor superiori sau în lobii mijlociu sau inferior deseori asociat cu adenopatie hilară. Pleurezia în marea cavitate este o manifestare mai rară a tuberculozei primare. Infecţia primară este de obicei autolimitantă, dar diseminarea hematogenă însămânţează multiple organe, cu formare de focare latente ce devin cuiburi pentru reactivarea întârziată. Cu totul, boala se dezvoltă cam la 5- 10% din persoanele infectate. Factorii asociaţi progresiei infecţiei către boală clinică sunt vârsta (perioadă de vulnerabilitate maximă la tuberculoză este sub un an, copilăria ,adolescenţa şi vârsta a III-a); boli de fond ce deprimă reactivitatea imun celulară (vezi Cap. 109); diabetul zaharat, gastrectomia, silicoza şi sarcoidoza şi intervalul scurs de la infecţia primară ,evoluţie spre boală având loc cel mai probabil în primii ani de la infecţie. Progresia rapidă de la infecţie la boală este cunoscută ca tuberculoză primară progresivă şi se poate manifesta ca tuberculoză miliară, uneori cu meningită, sau ca boală pulmonară afectând segmentele apical şi posterior ale lobilor superiori sau inferiori pulmonari Cel mai frecvent, tuberculoza reprezintă o reactivare întârziată. Simptomele încep insidios, cu sudoraţii nocturne şi astenie; febra este remarcată doar la sub 50% dintre bolnavi, iar circa 25% au hemoptizie. Examenul fizic poate fi normal sau poate evidenţia matitatea vârfurilor pulmonare şi ceva raluri locale alveolare, mai rar cu suflu amforic (cavitar NB). Radiografia pulmonară poate arăta

cavitaţie cu infiltrate în segmentul posterior al lobilor superiori sau segmentul apical al lobilor inferiori,

Tuberculoza extrapulmonară reflectă de asemeni o reactivare a focarelor latente şi acoperă aproximativ 15% din cazuri. Tuberculoza miliară este discutată în Capitolul 95, meningita tuberculoasă în Cap. 97 iar tuberculoza osoasă şi articulară în capitolul 104.

Din cauza proporţiei crescânde a bătrânilor în societate şi a creşterii prevalenţei infecţiei cu HIV, formele 'atipice' de tuberculoză au devenit tot mai obişnuite, Bătrânii şi diabeticii au tendinţa de a dezvolta leziuni tuberculoase în lobii inferiori. La pacienţii cu infecţie HIV afectarea lobilor inferiori este frecventă, tuberculoza extrapulmonară este aproape la fel de frecventă ca cea pulmonară iar testarea la tuberculină este cel mai des negativă. In aceste situaţii indexul de suspiciune este mare. Înainte de a începe tratamentul antituberculos trebuie să se dea la culturi două sau trei probe de spută; bronhoscopia cu lavaj bronşic este indicată doar dacă frotiurile din spută sunt negative la coloraţiile pentru bacili acid alcoolorezistenţi. Este important să se obţină o evaluare a funcţiei hepatice la pacienţii ce vor primi medicaţii hepatotoxice (HIN, rifampicină, pyrazinamidă); în cazul folosirii etambutolului, vederea colorată, câmpul vizual şi acuitatea vizuală; audiometria pentru cei care vor primi streptomicină.

Principiul major al chemoterapiei în tuberculoză este de a preveni rezistenţa prin tratamente cu cel puţin 2 preparate la care germenul este probabil sensibil . Tuberculoza pulmonară cu germeni presupus sensibili va fi tratată zilnic cu HIN (5 mg/kg până la 300 mg) rifampicin (10 mg/ kg până la 600 mg) si pyrazinamidă (15 - 30 mg/kg/zi) timp de 2 luni, urmate de biterapia HIN - rifa pentru alte 4 luni. Medicaţii adiţionale sau alternative sunt necesare dacă pacientul are o formă potenţial letală, ca asigurare împotriva unei eventuale rezistenţe posibile, sau când posibilitatea rezistenţei este mare (la asiatici, haitieni, cei infectaţi în regiuni cu rezistenţă endemică sau persoane contacte cu bolnavi cunoscuţi a purta bacili rezistenţi) In aceste situaţii se va asocia ethambutol (15-25 mg/kg) sau streptomicina (15 mg/kg im), cel puţin până se va cunoaşte patternul real de sensibilitatea al germenului în cauză.

În acest moment tratamentul va fi adaptat să cuprindă cel puţin 2 preparate active din care unul măcar să fie bactericid. In timpul tratamentului se impune o monitorizare atentă clinică şi biologică pentru asigurarea complianţei maxime şi efecte adverse minime.

Urmărirea contacţilor este crucială ştiind că în aceeaşi familie se pot afla şi alte cazuri vechi sau infecţii recente. Profilaxia cu HIN va fi discutată mai târziu.

TRATAMENT ŞI EVOLUŢIE

Pneumoniile bacteriene

Imediat ce organismul cauzal este identificat pe frotiul gram, antibioticele trebuiesc administrate fără întârziere. Dacă patogenul este identificat rapid se va prefera un antibiotic ţintit (Tabelul 99-6). Pacienţii cu *Mycoplasma* şi pneumonii virale pot fi trataţi ambulator. Mai rar pot fi trataţi acasă şi tinerii fără boli intercurente în măsura în care este bine îngrijit de familie sau prieteni şi este posibil accesul rapid la medic sau la spital în orice moment. Altfel, pacientul cu pneumonie bacteriană trebuie spitalizat. Dacă bolnavul este tahipneic sau hipoxemic se va administra Oxigen suplimentar.

Pacienţii cu risc de dezvoltare a unei insuficienţe respiratorii vor fi monitorizaţi în secţii ATI. Pacienţii incapabili să tuşească eficient pentru a elimina secreţiile respiratorii trebuie să fie frecvent tapotaţi toracic dorsal şi drenaţi mecanic. Aspirarea secreţiilor se va face cu maximă atenţie. Pacienţii suspecţi de tuberculoză pulmonară vor fi izolaţi în camere separate cu presiune negativă, cu aerisiri frecvente şi lămpi germicide pentru a preveni transmisia nosocomială a infecţiei.

Pacienţii trataţi, cu pneumonii pneumococice, se remit după 48 ore de tratament antibiotic; cei cu pneumonii cu bacili gram negativi, stafilococi sau anaerobi din gură pot rămâne severi mai mult timp de la începerea tratamentului. La pacienţii care nu se ameliorează sau chiar se agravează sub tratament trebuiesc considerate atent mai multe posibilităţi.

Obstrucţia endobronşică

La examenul fizic nu se găsesc semne de condensare iar radiografia evidenţiază colaps lobar. Bronhoscopia poate preciza diagnosticul.

TABELUL 99-6 **Antibiotice iniţiale în tratamentul pneumoniilor**

Patogenul	Tratamentul
Streptococcus pneumoniae	Penicilină G 1-2 mil. u/zi[x)]
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicină 500 mg p.o/zi
Chlamydia pneumoniae	Eritromicină 500 mg p.o /zi
H. influenzae	Ampicilină - sulbactam 500 mg la 8 ore iv sau Cefuroxime 1 g la 8 ore iv.
Stapylococcus aureus	Nafcilină 3 g iv la 6 ore sau Vancomicină 1 g la 12 ore iv
Legionella pneumophila	Eritromicina 750 mg la 6 ore
Ehrlichia chafeensis	Doxiciclină 100 mg la 12 ore
Floră mixta orală (anaerobi)	Ampicilină - sublactam 500 mg la 8 ore [xx)]
Bacili gram negativi	Aminoglicozid (ex. gentamicină 1.7 mg/kg iv la 8 ore) plus cefalosporină de generaţia III (ex. ceftazidimă 6 g/zi [0)].
Tuberculoza	HIN 300 mg/zi plus rifampicină 600 mg/zi şi pyrazinamidă 1500 mg/zi

(x) la cei sensibilizaţi la penicilină - eritromicină 500 mg la 6 ore; în caz de germeni rezistenţi, vancomicină 1 g iv.
(xx) clindamicină 600 mg la 6 ore în caz că nu răspunde la terapie.
(0). pentru Pseudomonas aeruginosa se asociază un antib. B lactamic activ (ex ceftazidimă 2 g la 8 ore). Antibioticele pot fi ajustate când este cunoscută sensibilitatea.

Empiem nedrenat

Radiografia nu poate distinge totdeauna între lichid şi condensare; ecografia şi examenul CT scan poate identifica fluidul şi orienta direcția acului pentru drenaj.

Pericardita purulentă

Aceasta trebuie suspectată la un pacient sever cu pneumonie interesând un lob adiacent pericardului. Durerea toracică şi dovada electrocardiografică de pericardită lipsesc de obicei. Tumefacția venelor gâtului şi frecătura pericardică sunt prezente într-o minoritate de cazuri. Ecocardiografia sau ultrasonografia toracică evidențiază lichid pericardic. Dacă se suspectează o pericardită purulentă, o pericardocenteză de urgență poate salva viața bolnavului (vezi Cap.(9).

Diagnostic sau tratament incorecte

În cazurile de răspuns terapeutic modest, clinicianul trebuie să revadă probele de spută la internare şi pe parcurs, apelând la experți în diagnosticul şi tratamentul pneumoniei. Embolia pulmonară cu infarctizare poate fi fatală, deşi tratabilă, dacă este confundată cu o pneumonie bacteriană. Interpretarea eronată a frotiurilor de spută - fie prin nerecunoaşterea unor patogeni importanți, fie printr-o decizie terapeutică bazată pe studierea unui specimen de spută neadecvat este o eroare de practică medicală ce trebuie evitată . Se va evalua oportunitatea unei bronhoscopii atât pentru obținerea unor specimene corecte de secreție pentru diagnostic cit şi pentru a exclude o obstrucție bronşică latentă.

TABELUL 99-7 Profilaxia pneumoniilor: Candidații pentru vaccin pneumococic şi gripal

	Vaccin pneumococic (o singură administrare)	Vaccin gripal (anual)
Pacienți ≥ 65 ani	da	da
Boală cronică de cord sau pulmon	da	da
Anemie falciformă	da	evaluat
Pacient asplenic	da	nu
Boală Hodgkin	da	evaluat
Mielom multiplu	da	evaluat
Ciroză	da	evaluat
Etilism cronic	da	evaluat
Insuficiență renală cronică	da	evaluat
Scurgeri lcr. cronice	da	nu
Rezidenți îngrijiri cronice	evaluat	da
Diabet zaharat	da	da
Infecție HIV	da	evaluat

TABELUL 99-8 Indicațiile de profilaxie cu HIN

Conversie recentă a Idr la tuberculină peste vârsta de 2 ani.
Contacți tuberculin pozitivi cu pacienți cu tuberculoză activă (TBC)
Contacți tuberculin- negativi cu pacienți cu tbc activă (x).
Pacienți infectați HIV cu Idr pozitivă la tuberculină
Pacienții HIV anergici dar la mare risc de tbc
Persoane sub vârstă de 35 ani cu idr la tuberculină pozitivă de durată necunoscută.
Pacienți cu Rx pulm. de tbc inactivă care nu au primit niciodată o terapie adecvată antituberculoasă.
De avut în vedere profilaxia cu HIN la pacienți cu Idr la tuberculină pozitivă şi gastrectomie, diabet zaharat, organe transplantate, silicoză şi tratamente > lună cu corticosteroizi sau imunosupresoare.

x) Idr. la tuberculină se va repeta după 3 luni de la începutul profilaxiei. În caz de Idr. negativ se va opri administrarea

Pacientul cu pleurezie şi febră

Conduita față de acest pacient este destul de țintită; trebuie examinat revărsatul. Dacă pe frotiurile gram din lichid sau în culturi sunt alți germeni decât *S. pneumoniae* este necesar drenajul pe cateter.

Un lichid infectat cu pneumococ poate fi deseori tratat prin aspirație pe ac şi antibiotice. Printre pacienții cu pneumonii, chiar şi lichidele fără germeni vizibili dar cu pH acid (7) sau un titru de glucoză sub 40 g/ dl pot necesita tub de drenaj pentru o rezoluție satisfăcătoare. Pacienții cu empiem complicație a unei pneumonii agresive cu streptococi din gr A pot beneficia de debridarea chirurgicală precoce a spațiului pleural (decorticare).

Pleurezia tuberculoasă este deseori acută. În majoritatea cazurilor pneumonia nu este prezentă sau nu este diagnosticată imediat. In lichidul pleural se găsesc celule inflamatoare - polinucleare neutrofile, mononucleare sau ambele tipuri. Celulele mezoteliale sunt rare (< 0,5 % din totalul celular). Nivelul glucozei în lichidul pleural este deseori scăzut dar poate fi si normal. Mycobacteriile sunt rareori vizibile pe frotiurile din lichidul pleural. Circa o treime din pacienți au idr la tuberculină negativ. Alte cauze de revărsat pleural în aceste situații mai pot fi infarctul pulmonar (mai puțin de jumătate dintre aceştia au exudat hemoragic) cancerul (majoritatea nu au febră) şi boli de colagen cum ar fi lupusul eritematos sistemic şi artrita reumatoidă. Dacă cauza revărsatului nu este evidentă este necesară o biopsie de pleură.

PREVENIREA

Pneumonia pneumococică poate fi prevenită prin imunizarea pacienților la risc crescut, cu vaccin polisaharidic pneumococic polivalent. Vaccinul curent este polivalent şi este eficient la 60 - 80% din persoanele imunocompetente. Rapelurile nu sunt necesare la pacienții imunocompetenți din cauza riscului unor reacții serioase. Imunizarea anuală cu

vaccinul antigripal este de asemeni recomandată la mulți dintre acești pacienți; prin scăderea ratei infecției gripale, imunizarea va diminua de asemeni morbiditatea și mortalitatea prin pneumonii secundare (Tabelul 99 - 7).

Pacienții fără tuberculoză activă dar cu hiperergie tuberculinică (la PPD) sunt la risc de reactivare. Dezvoltarea unei tuberculoze active poate fi prevenită în majoritatea cazurilor prin tratament 6- 12 luni cu HIN 300 mg/zi. Indicațiile profilaxiei sunt arătate în Tabelul 99 - 8 .

BIBLIOGRAFIE

Bartlett JG, Mundy LM. Current Concepts: Community acquired pneumonia. N Engl J Med 1995; 333:1618-24.

Duma RJ: Pneumococcal pneumonia. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1569-1576.

Yu VL: Legionella pneumophila (legionaire's disease). *In* Mandell GL, Bennett JC, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 2087-2097.

100

Infecțiile cordului şi vaselor

ENDOCARDITELE INFECȚIOASE (EI)

Endocarditele infecțioase se încadrează de la boli indolente cu câteva manifestări sistemice, ce răspund prompt la terapia antibiotică până la septicemie fulminantă cu distrucție malignă a valvelor cardiace si embolizări sistemice cu potențial letal.

Trăsăturile variate ale endocarditelor sunt în mare măsură corelate cu diversele organisme cauzale. Streptococii viridans sunt prototipul bacteriilor provenite din flora orală, infectează valve anterior bolnave şi pot cauza simptoame minime în ciuda leziunilor valvulare progresive. *Staphyloccocus aureus*, în contrast, poate invada valve indemne pe care să le distrugă rapid.

Epidemiologie

Vârsta medie a pacienților cu endocardită a crescut în era antibiotică până la 54 ani.

Această schimbare poate fi atribuită descreşterii prevalenței febrei reumatice cardiace, creşterii prevalenței bolilor degenerative cronice şi creşterii frecvenței procedurilor şi practicilor ce predispun la bacteriemie, la bătrâni (cateterisme genito - urinare, vasculare, şunturi vasculare pentru hemodializă). Boala reumatică cardiacă rămâne un factor predispozant în 20 - 30 % din cazurile de EI. Aproape 15% din pacienți au anomalii cardiace congenitale (cu excepția prolapsului de valvă mitrală). Probabilitatea de a dezvolta endocardite variază cu natura defectului congenital. De exemplu, infecția unei valve aortice bicuspide acoperă o cincime din cazurile de El după vârsta de 60 ani; un al 2-lea defect atrial septal se infectează rar.

Prolapsul de valvă mitrală este o condiție predispozantă în peste o treime din cazurile de endocardite ale valvei mitrale. Toxicomanii i.v. au o predispoziție mică de a dezvolta El la nivelul valvei tricuspide. Infecția valvelor aortică sau mitrală este mai puțin comună. Pacienții cu proteze valvulare au 5-10% risc în viață să facă El.

Patogenie

Endocarditele iau naştere când o bacterie pătrunsă în circulație de la o poartă de intrare orală sau din alte părți, se fixează pe valvele cardiace care poartă deja trombi fibrino-plachetari. Frecvența bacteriemiei este destul de mare după extracții dentare (18-85%) şi chirurgie periodontală (32-88%) dar este semnificativă şi după activități zilnice ca periajul dentar (0 - 26%) sau mestecatul gumei (17-51%).Aderența unor streptococi la smaltul dentar şi, la fel, la trombii fibrino plachetari de pe valvele defecte, pare a fi sporită de producerea unui curent turbulent, cu infecție mai frecventă pe cordul stâng decât pe cel drept, cu excepția situației descrise la toxicomanii i.v. Vegetațiile se găsesc adesea pe acea suprafață a valvei orientată spre camera de presiune mai joasă (de ex. fața atrială a mitralei), un adăpost relativ pentru captarea bacteriilor din torentul circulator. Mai rar se dezvoltă "leziuni de jet" în care şuvoiul regurgitat se izbeşte de peretele cardiac sau de cordajele tendinoase.

Odată începută infecția, bacteriile proliferează liber în interstițiul vegetației pe care o măreşte ; în acest țesut relativ avascular, germenii sunt protejați de acțiunea factorilor bactericizi ai serului şi a leucocitelor.

Infecția poate produce rupturi ale țesutului valvular ca atare sau ale cordajelor tendinoase ale acesteia, ducând la regurgitare valvulară progresivă sau acută. Unele bacterii virulente (de ex., *S. aureus*) sau vegetațiile fungice pot deveni suficient de mari pentru a produce obturarea orificiului valvular sau pentru a naşte un embolus mare. Poate apare anevrism al sinusului Valsalva, ce se poate rupe în spațiul pericardiac. Sistemul de conducere poate fi afectat prin abcese ale inelului valvular sau miocardic. Infecția poate invada septul interventricular, cauzând abcese intramiocardice sau ruptură de sept care, de asemenea, poate leza sistemul de conducere al inimii. Embolizarea septică sistemică poate surveni în endocarditele de cord stâng iar embolii septici pulmonari - în endocarditele drepte.

Tabloul clinic

Unele cazuri de endocardite streptococice devin clinic manifeste în primele 2 săptămâni de la producerea bacteriemiei- cum ar fi de la extracția dentară. Cu toate acestea, diagnosticul este, de obicei, întârziat cu încă 4-5 săptămâni sau mai mult din cauza sărăciei simptomelor. Dacă germenul cauzal creşte greu şi produce un sindrom indolent, simptomele pot fi extrem de întârziate (6 luni sau mai mult) înaintea definitivării diagnosticului. Simptomele şi semnele EI- sunt funcție de gradul infecției sistemice, de embolii (sterile sau septice), de focarele septice metastatice, de insuficiența cardiacă congestivă sau de leziunile asociate complexelor imune. Cele mai obişnuite acuze la pacienții cu EI sunt febra, frisoanele, astenia, dispneea, sudorile nocturne,

inapetenţă şi scăderea ponderală. Simptomele musculo-scheletale se dezvoltă la aproape jumătate din pacienţi şi pot domina tabloul clinic. Artralgiile proximale sunt tipice şi sunt însoţite frecvent de artrite oligoarticulare ale extremităţilor inferioare. Febra este prezentă la 90% din bolnavi; ea poate lipsi mai ales la pacienţii vârstnici sau debilitaţi sau în situaţii de insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă renală sau de tratament anterior cu antibiotice. Suflurile cardiace sunt frecvente (85%); suflurile modificate (5 - 10%) sau nou apărute (5%) sunt mai rare dar sugerează diagnosticul de EI. Când endocardita afectează valva aortică sau mitrală, la 2 treimi dintre pacienţi se poate ajunge la insuficienţă cardiacă congestivă, ce se poate instala brutal, de ex. prin perforaţia valvei sau ruptură de cordaje. Cel puţin unul din semnele periferice de endocardită apar la peste jumătate din pacienţi (Tabelul 100-1). Splenomegalia (25 - 60%) este mai probabilă când semnele au fost prelungite. Degetele în formă de bețe de toboşar apar la 10 - 15 % dintre bolnavi.

Tabloul clinic de EI diferă la toxicomanii iv. Infecţia de valvă tricuspidă este cea mai frecventă, fiind corelată cu agresarea valvei tricuspide de către materialele particulare injectate. Pacienţii prezintă mai des febră cu frisoane, dar pot acuza junghi datorat emboliilor septice pulmonare. La radiografia pulmonară se pot vedea infiltrate rotunde ulcerative. Focarele infecţioase sunt centrate iniţial pe vasele de sânge; doar după ce vor eroda în sistemul bronşic se dezvoltă şi tuse şi spută purulente sau hemopatică.

Emboliile mari sistemice pot cauza manifestări aparent izolate ce pot masca natura sistemică a EI. Emboliile în artera splenică pot duce la durere în hipocondrul stâng cu iradiere, uneori, în umărul stâng, un freamăt de frecare şi/sau epanşament pleural stâng. Arterele renale, coronare şi mezenterice sunt sedii frecvente ale unor embolii importante clinic. Embolizarea SNC reprezintă una din cele mai severe complicaţii ale EI, ştiind că poate duce la deficite motorii ireversibile şi invalidante. EI trebuie să fie avute în vedere în diagnosticul diferenţial al ictusurilor la tineri, la fel ca şi la toţi pacienţii cu valvulopatii. În total, manifestările neurologice survin la o treime din pacienţii EI. Diagnosticul este greşit cu uşurinţă în prezenţa doar a manifestărilor neurologice, respectiv în aproape 10% din cazuri. Pacienţii cu EI acuză cefalee sau pot prezenta convulsii. Explicaţia fiziopatologică pentru aceste manifestări nu este aparentă în toate cazurile. În plus mai pot apare ictus produs prin obturarea vasculară cu un embolus, encefalopatie toxică - ce poate simula o psihoză, şi meningoencefalită. Meningita aseptică sau meningoenecefalita întâlnită la aceşti pacienţi nu se deosebeşte uşor de sindromele similare de etiologie virală sau non virală.

Sindroamele clinice cauzate de embolii în SNC pot fi distincte. Consecinţele embolizării depind de localizare şi de germenul în cauză. Germenii ca streptococii viridans produc iniţial un sindrom explicat în întregime de ocluzia vasului; oricum, leziunea vasului poate duce la formarea unui anevrism micotic ce poate fisura sau rupe la o dată ulterioară. Rezoluţia acestui anevrism este posibilă după terapia antimicrobiană.

La mulţi pacienţi, totuşi, clamparea operatorie a vasului se impune pentru a preveni o hemoragie recurentă. Doar anevrismele în arii accesibile se pretează la clamparea chirurgicală promptă. *S. aureus* în contrast, produce o infecţie progresivă, extinsă de la nivelul locului embolizat; abcesul cerebral şi meningita purulentă sunt complicaţii ocazionale.

Rinichii pot fi sediul formării unor abcese, infarcte multiple sau a glomerulonefritei prin complexe imune. Când disfuncţia renală se dezvoltă în cursul terapiei antibiotice, trebuie avută în vedere şi toxicitatea medicamentoasă.

Datele de laborator

În EI apar anomalii nespecifice de laborator ce exprimă infecţia cronică. Acestea includ anemia, reticulocitopenia, VSH accelerată, hipergammaglobulinemie, complexe imune circulante, serologia fals-pozitivă pentru lues şi factor reumatoid.

Prezenţa factorului reumatoid poate fi o cheie utilă de diagnostic la pacienţii cu EI cu hemoculturi negative. Analiza urinei arată proteinurie (50-60%) şi hematurie microscopică (30-50%). Prezenţa de cilindri hematici este sugestivă pentru o glomerulonefrită prin complexe imune. Găsirea de coci gram pozitivi în urina unui pacient febril cu hematurie microscopică trebuie întotdeauna să sugereze posibilitatea unei EI.

TABELUL 100-1 Manifestările periferice ale EI

Semnul fizic (frecvenţa)	Patogenia	Germenul cel mai frecvent
Peteşii (20 -40%) (leziuni roşii, nedepresibile pe mucoasa conjunctivală, bucală, palatală şi pe extremităţi)	Vasculită sau embolii	*Streptococcus, Staphylococcus*
Hemoragii aciculare (15%) (lineare subunghiale roşii-brune)	Vasculite sau embolii	*Staphylococcus, Streptococcus*
Noduli Osler (10-25%) (noduli dureroşi de 2-5 mm pe feţele palmare ale degetelor la mâini şi picioare)	Vasculite	*Streptococcus*
Leziuni Janeway (<10%) (pete roşii sau hemoragice nedureroase, palmoplantare)	Embolii	*Staphylococcus*
Petele Roth (<5%) (leziuni retiniene ovale, pale, înconjurate hemoragic)	Vasculite	*Streptococcus*

Bacteriemia în EI este continuă şi săracă (deseori între 1-100 germeni/ml în formele subacute). În primele 24 ore de spitalizare se vor recolta 3 seturi de hemoculturi. Dacă pacientul a primit un antibiotic în precedentele 1- 2 săptămâni şi dacă hemoculturile sunt negative la 48 şi 72 ore, se vor mai lua încă 2-sau 3 hemoculturi suplimentare. 5-10% din pacienții cu diagnostic clinic de EI au hemoculturi negative, cel mai frecvent ca urmare a unor terapii antibiotice anterioare recoltării. Ecocardiografia este utilă pentru identificarea vegetațiilor în EI. Găsirea acestora ajută diagnosticul şi de asemenea indică un risc valvular crescut de distrucție cu insuficiență cardiacă congestivă, embolizare sistemică şi moarte. Cel puțin 95% din pacienții cu EI au vegetații valvulare demonstrabile prin ecocardiografie transesofagiană. Aceasta oferă o mai bună rezoluția şi evidențierea vegetațiilor bacteriene şi a abceselor de inel valvular şi poate fi utilă în dificilele indicații operatorii.

Rezonanța magnetică nucleară poate demonstra abcesele miocardice septale sau în inelul valvelor.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul unei EI este de obicei ferm stabilit pe baza datelor clinice şi a hemoculturilor. În unele cazuri, distincția între EI şi bacteriemiile nonendocarditice este dificilă. Ştiind că bacteriemia este de obicei continuă în cadrul EI şi intermitentă în alte bacteriemii, proporția hemoculturilor pozitive poate fi de ajutor în deosebirea celor două. Cei mai frecvenți agenți cauzatori ai EI figurează în tabelul 100-2. În infecția streptococică, precizarea izolatului din hemocultură poate oferi elemente pro sau contra infecției unei valve. (Tabelul 100 - 3) . Identificarea agentului patogen poate ajuta şi în aprecierea altor bacterii în mod asemănător; rata bacteriemiilor în cadrul EI sau în afara acestora este 1/1 pentru *Stafilococccus aureus* , 1/7 pentru streptococii de grup B şi 1/200 pentru *Escherichia coli; Streptococcus bovis*, endocardita şi bacteriemia sunt deseori (50%) asociate cu carcinomul sau polipii colonului.

TABELUL 100-3 **Frecvența relativă a endocarditelor infecțioase (EI) şi noninfecțioase (NonEI) pentru diverşii streptococi izolați din sânge**

Specia	EI /Non-EI
Streptococcus mutans	14 : 1
Streptococcus bovis	6 : 1
Streptococcus fecalis	1 : 1
Streptococi grup B	1 : 7
Streptococi grupa A	1 : 32

Modificat după Parker MT şi Ball LC = Streptococi şi aerococi asociați cu infecții sistemice la om J.and Microbial 1976; 9 : 275.

Izolarea acestui germen avertizează asupra evaluării tractului gastro intestinal inferior.

Tabloul inițial al EI poate fi deconcertant; adulții tineri se pot prezenta cu ictus, pneumonie sau meningite; vârstnicii se pot prezenta cu stare confuzională sau doar cu astenie şi stare de rău fără febră. Indicele de suspiciune pentru EI trebuie să fie, cu toate acestea, mare si trebuie efectuate hemoculturi în toate aceste cazuri, mai ales dacă se are în vedere un tratament antibiotic.

Dacă antibioticele au fost administrate înaintea recoltărilor hemoculturilor şi dacă acestea sunt negative se ridică cele mai mari dificultăți diagnostice.

În discuția cu specialistul de laborator vor fi planificate încercări de cultivare a germenilor cu creştere lentă, inclusiv cei cu necesități nutriționale speciale.

Diagnosticul diferențial al EI cu hemoculturi negative include febra reumatică, emboliile pulmonare multiple, mixomul atrial şi endocarditele trombotice noninfecțioase (NTBE). NTBE (denumite uneori endocardite marantice) apar la pacienți cașectici, fie prin neoplasm fie din alte cauze. De asemenea pacienții cu Lupus eritematos sistemic pot dezvolta vegetații valvulare sterile - denumite leziuni Libman-Sacks pe fețele inferioare ale foițelor valvulare. Această posibilitate trebuie cercetată şi exclusă pe cît posibil înaintea începerii unei terapii de durată pentru o presupusă EI cu culturi negative.

TABELUL 100-2 **Frecvența microorganismelor infectante în endocardite**

Pe valve native (%)		Endocardite pe valve prostetice (%)			Endocardite la toxicomani iv	
			Precoce	Tardiv		
Streptococi	50	Stafilococi coagulază neg.	33	39	*S.aureus*	60
Enterococi	10	*Staphilococus. aureus*	15	11	Streptococi	13
Staphilococus. aureus	20	Bacili gram negativi	17	11	Bacili gram neg	8
HACEK	5	Fungi	13	5	Enterococi	7
Culturi negative	5	Streptococi	9	36	Fungi	5
		Difteroizi	9	3	Polimicrobiene	5
					Culturi negative	5

HACEK = *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella.*
După Levison ME - Endocardite infecțioase. În Cecil Textbook of Med ed.20. 1996., ed. W.B. Saunders, Philadelphia.

Conduita terapeutică şi evoluţia

Evoluţia endocarditei este determinată de mărimea distrucţiei valvulare, mărimea şi friabilitatea vegetaţiilor şi de alegerea antibioticelor. Aceşti factori, la rândul lor, sunt influenţaţi de natura agentului patogen şi de întârzierea diagnosticului.

Rostul terapiei antibiotice este de a opri distrugerea în continuare a valvelor şi de a vindeca infecţia. Pentru stabilizarea hemodinamică poate fi necesară chirurgia de reconstrucţie, pentru prevenirea embolizării sau pentru controlul infecţiei rezistente la tratament. Antibioticele vor fi alese pe baza datelor clinice (Tabelul 100-4) şi va începe imediat după recoltarea hemoculturilor- dacă posibilitatea diagnostică pentru EI este mare şi evoluţia este sugestivă pentru distrucţie valvulară şi embolizare sistemică. Antibioticele vor fi ajustate mai târziu pe baza culturilor şi antibiogramelor.

Antibioticele

Pentru tratamentul EI au fost recomandate diverse scheme în funcţie de organismele implicate. Deoarece puţine au fost subiect de studiu comparativ, selecţia preparatelor, dozele şi durata au rămas întrucâtva empirice. La fel, deşi metode sofisticate de laborator ca NEB/NEI (nivel de eficienţă bactericidă, respectiv inhibitorie) permit monitorizarea şi ajustarea dozelor, ele nu au fost standardizate sau validate corespunzător. Cu toate acestea fiecare regim trebuie să fie capabil de activitate bactericidă contra germenului în cauză iar durata trebuie să fie suficientă, de obicei 4-6 săptămâni în endocarditele stângi - pentru a steriliza valvele cardiace afectate.

TABELUL 100-4 **Sindroamele sugerând bacterii specifice în etiologia EI**

Evoluţie indolentă
Streptococi viridans
Streptococus bovis
Streptococcus faecalis
Bacili gram negativi pretenţioşi
Evoluţie agresivă
Staphilococus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Neisseria gonorrhoeae
Toxicomani iv
S. aureus
Pseudomonas aeruginosa
S. faecalis
Candida spp.
Bacillus spp.
Embolii majore frecvente
Haemophilus spp
Bacteroides spp.
Candida spp.

Majoritatea streptococilor viridans şi din grupul D nonenterococi - ca streptococul *bovis*, sunt deosebit de sensibili la penicilină. Concentraţia inhibitorie a penicilinei pentru aceşti germeni este sub 0,1 µg/ml şi ei sunt omorâţi de concentraţii similare de penicilină. Pentru tratamentul acestei forme de EI au fost recomandate variate scheme de antibiotice, multe dovedindu-se de eficienţă egală. Penicilina G, câte 12 milioane/zi iv pentru 4 săptămâni, este curativă aproape la toţi pacienţii, la fel ca şi un tratament de 2 săptămâni de Penicilină G plus gentamicină la pacienţii tineri cu boală necomplicată. La pacientul stabil, cu risc minor de complicaţii, o parte din tratament poate fi administrat şi la domiciliu.

Tratamentul EI enterococice sau al celor cauzate de alţi streptococi rezistenţi la penicilină este mult mai puţin satisfăcător din cauza recăderilor frecvente şi a mortalităţii mari. Terapia recomandată este penicilină G - 20 mil ui/zi iv, plus gentamicină iv 3 mg/kg/zi. Această doză relativ mică de aminoglicoid este asociată cu o nefrotoxicitate mai mică. Doza de aminoglicozid va fi ajustată conform nivelului seric şi activităţii bactericide a serului.

Streptomicina 0,5 g im. la 12 ore poate fi folosită în locul altui aminoglicozid dacă germenul este sensibil; oricum streptomicina poate fi asociată unei toxicităţi ireversibile acustico vestibulare, la unii pacienţi.

Deşi valoarea determinărilor bactericide ale serului nu a fost ferm stabilită , majoritatea experţilor consideră că te poţi bizui pe aceasta pentru aprecierea unei terapii adecvate în endocarditele enterococice. Un tratament este considerat adecvat în EI dacă activitatea este încă bactericidă la diluţia serului 1/8 sau mai mare. În vederea riscului mare de recăderi, tratamentul infecţiei enterococice trebuie continuat 4-6 săptămâni. La fel trebuie tratate şi EI cu culturi negative. Endocarditele stafilococice trebuiesc tratate cu Nafcilină iv 12 g/zi, cu excepţia tulpinilor sensibile la Penicilină, caz în care se va prefera terapia cu Penicilină 12 milioane u/zi. Infecţia cu specii meticilino - rezistente de stafilococ necesită folosirea vancomicinei. Asocierea unui aminoglicozid grăbeşte clearence-ul bacteriilor şi se indică la pacienţii cu tablou septic fulminant şi la cei cu endocardite stângi cu tratament iniţial. Odată controlată infecţia, aminoglicozidul trebuie oprit. Va trebui controlată concentraţia minimă bactericidă la antibioticul ales (CMB). Dacă acesta este de peste 32 ori mai mare decât concentraţia minimă inhibitorie (CMI), germenul trebuie considerat tolerant la antibioticul testat.

Pacienţii cu EI cauzate de stafilococi toleranţi pot avea evoluţii mult mai complicate. Dacă germenul îndeplineşte criteriile pentru toleranţă este indicată cercetarea activităţii bactericide a serului; dacă aceasta este găsită inadecvată (ex. activitate bactericidă 1/8 diluţie) iar pacientul prezintă semne de infecţie persistentă, va fi asociat un aminoglicozid sau rifampicină. Durata terapiei antibiotice în endocarditele stafilococice ale valvelor mitrale sau aortice este de minimum 6 săptămâni.

Dacă pacientul cu EI stafilococică sau streptococică are antecedente alergice severe la penicilină, vancomicina este substituentul indicat. Printre pacienţii cu risc la complicaţii se va lua în considerare şi posibilitatea desensibilizării la penicilină.

Endocarditele cu *Pseudomonas* sunt o problemă la toxicomanii iv. Se va începe tratamentul cu Tobramicină, 8

mg/kg/zi iv. şi Mezlocilină câte 4 g iv la 8 ore. Doza neobişnuit de mare a aminoglicozidului a sporit succesul terapiei medicale a infecției cu piocianic a valvei tricuspide, cu surprinzător de mici efecte toxice - ca nefrotoxicitatea. Infecțiile cu *Pseudomonas* ale cordului stâng necesită de obicei chirurgie cardiacă pentru vindecare. Deşi cefalosporinele de generația a III-a demonstrează o eficiență în vitro tentantă față de *Pseudomonas*, *în vivo* folosirea lor a fost mult limitată, mai ales în monoterapia acestor cazuri, de dezvoltarea rezistenței şi eşec terapeutic. Unele persoane adulte tinere au un clearence rapid pentru aminoglicozide astfel că este esențială măsurarea nivelelor serice şi ajustarea dozelor ori de câte ori sunt folosite aceste preparate.

Endocarditele fungice sunt refractare la antibiotice şi reclamă soluții chirurgicale. Amfotericina B este de obicei administrată în aceste cazuri, dar prin ea însăşi nu este curativă.

Chirurgia

Indicațiile pentru cură chirurgicală în EI trebuiesc bine individualizate şi discutate cu specialistul chirurg cardiac. Infecția refractară este o indicație clară; cum s-a spus, necesitatea soluției chirurgicale este predictibilă în anumite cazuri de infecții cu anumiți germeni. Persistența bacteriemiei mai mult de 7-10 zile sub tratamentul antibiotic adecvat reflectă frecvent extensia paravalvulară a infecției cu dezvoltarea de abces al inelului de inserție sau miocardic.

Vindecarea medicală devine improbabilă în aceste situații. Toxicomanii iv au probabilitate mai mare de a avea EI cu germeni refractari la terapia medicamentoasă (*Candida*, *Pseudomonas*) Endocardita refractară de tricuspidă poate fi controlată doar prin debridarea sau excizia valvei fără inserția imediată a unei valve prostetice.

Valvulectomia poate, totuşi, conduce la un debut eventual de insuficiență cardiacă congestivă dreaptă.

Febra prelungită nu este neobişnuită la pacienții sub tratament pentru EI fără a fi nevoie să fie etichetați automat ca având o infecție refractară. Într-adevăr, 10% din pacienți rămân febrili timp de peste 2 săptămâni şi febra persistentă nu este o indicație independentă pentru chirurgie, mai ales când endocardita de tricuspidă este complicată cu pneumonie necrotizantă secundară emboliilor septice pulmonare. Defervescența întârziată mai este frecventă, în ciuda terapiei adecvate antibiotice şi în EI cu *S. aureus* şi bacterii enterice.

Insuficiența cardiacă congestivă rezistentă la medicație este cea mai frecventă indicație pentru intervenție precoce operatorie. Întinderea disfuncției valvulare poate fi dificil de apreciat clinic, mai ales la pacienții cu regurgitare acută aortică (RA); în absența unei dilatații ventriculare compensatorii, semnele clinice clasice asociate RA, cum ar fi presiunea crescută a pulsului pot să nu fie prezente . În unele cazuri, evaluarea întinderii regurgitării aortice este posibilă prin ecocardiografie, fluoroscopie şi cateterism cardiac. Cu toate acestea când se dezvoltă insuficiența cardiacă la un pacient cu EI cu stafilococ auriu, distrucția valvulară este de obicei extensivă, necesitând chirurgie precoce. Amânarea intervenției operatorii cu prelungirea terapiei antibiotice nu este niciodată indicată dacă pacientul este instabil hemodinamic sau îndeplineşte alte criterii pentru indicație chirurgicală. După înlocuirea vaselor afectate în plină EI poate surveni, rareori, endocardită pe valvă prostetică iar incidența acesteia nu este influențată de durata preoperatorie a antibioticelor. Recurența embolizărilor sistemice majore este o altă indicație chirurgicală. Dacă funcția valvulară este păstrată, uneori pot fi îndepărtate vegetațiile fără excizia valvei.

Abcesele septale, deşi greu de diagnosticat clinic, ca şi anevrismele sinusului Valsalva sunt indicații chirurgicale absolute.

ENDOCARDITELE PE VALVE PROSTETICE (EVP)

EVP complică aproximativ 3% din înlocuirile de valve cardiace. Au fost identificate 2 sindrome clinice separate. EVP precoce apare în primele 60 de zile postoperator şi cel mai frecvent este dată de *Staphilococcus epidermidis*, bacili enterici gram negativi, *S. aureus* şi difteroizi. Valva proteză poate fi contaminată intraoperator sau însămânțată mai târziu prin bacteriemie din focare extracardiace (canule iv, sonde urinare à demeurre, plăgi infectate, pneumonie). Pe lângă formarea de vegetații, care pot fi destul de mari încât să ducă la obstrucție, mai ales la nivelul valvei mitrale protezate, extensia circumferențială a infecției duce adesea la dehiscență şi, în cazul protezei aortice, la regurgitare paravalvualră. Combinația de vancomicină 2 g/zi iv şi tobramicină iv 3-5 mg/kg/zi plus rifampicină p.o - 600 mg/zi este indicată pentru tratamentul infecției cu *S. epidermidis*. Alte infecții vor fi tratate cu combinații sinergice bactericide de antibiotice bazate pe testarea *in vitro* a sensibilității. Chirurgia este indicată în prezența insuficienței cardiace congestive moderate spre severă. Mortalitatea în EVP este aproximativ de 75%.

EVP tardivă este cauzată mai frecvent de bacteriemia cu streptococ viridans de la un focar oral ce însămânțează suprafața valvei endotelizate. Este indicat un tratament cu penicilină G iv 12-20 mil. ui/zi plus tobramicină iv în doză 3-5 mg/kg/zi. Prognosticul de vindecare doar prin terapie antibiotică este mai bun la pacienții infectați cu streptococi sensibili la penicilină. Indicația majoră pentru operație este insuficiența cardiacă congestivă moderată spre severă. Mortalitatea în EVP tardivă este de aproximativ 40%.

PROFILAXIA ENDOCARDITELOR INFECȚIOASE

Pacienții cu valve prostetice cardiace sau cu valvulopatie mitrală sau aortică prezintă un risc mare de a dezvolta EI. Prolapsul de valvă mitrală asociat unui suflu sistolic, este un alt factor de risc. Nu au fost stabilite definitiv nici valoarea profilaxiei cu antibiotice şi nici schemele optime. Schemele recomandate sunt prezentate în tabelul 100 - 5. Administrarea antibioticelor a devenit o practică acceptabilă pentru pacienții care urmează a fi supuşi unei operații pe cord deschis, inclusiv de înlocuire de valve. Cefazolina 2 g iv odată cu inducerea anesteziei cu repetare după 8 şi 16 ore, sau vanco-

TABELUL 100-5 Profilaxia endocarditelor infecţioase

Indicaţia	Regimul [x]
	Oral
Boală aortică sau mitrală la pacienţii expuşi la proceduri dentare cu sângerări de părţi moi	1- Amoxicilina 3 g p.o la 1 oră înaintea procedurii şi 1,5 g la 6 ore după.
Ca şi mai sus - pacienţii alergici la penicilină sau când profilaxia cronică cu penicilină a fost folosită pentru profilaxia febrei reumatice.	2 - Clindamicină, 300 mg po cu o oră înainte şi 150 mg po la 6 ore după procedură.
	Parenteral
Pacient cu proteză valvulară în curs de procedură dentară, gastrointestinală sau genito-urinară. Pacient cu valvulopatie mitrală sau aortică în caz de chirurgie gastrointestinală sau de instrumentare sau chirurgie genito-urinară.	1. Ampicilina 2 g im sau iv. + gentamicină 1,5 mg/kg im sau iv cu 30 min. înainte. Se poate repeta la fel şi la 8 ore după procedură.
Pacient alergic la penicilină cu proteză de valvă urmând o procedură dentară.	2. Vancomicină 1 g iv. într-o oră, la o oră înaintea procedurii.
Pacient alergic la Penicilină cu valvulopatie mitrală sau aortică urmând chirurgie gastrointenstinală sau instrumentaţie/chirurgie genitourinară; pacient alergic la penicilină cu proteză valvulară în aceleaşi situaţii.	3. Vancomicină 1 g iv plus gentamicină 1,5 mg/iv începând cu 1 oră înaintea procedurii; se poate repeta la 8 ore după procedură

[x] Acestea sunt recomandări empirice. În caz de risc de bacteriemie prelungită, se va prelungi durata administrării de antibiotice.

micina 1 g la inducere şi câte 0,5 g după 8 şi 16 ore, sunt scheme adecvate. Procedurile diagnostice cardiace (cateterizările), implantarea de pace-maker şi bypass-ul coronarian nu comportă risc de infecţie pentru a impune profilaxie cu antibiotice a EI sau pe valve prostetice.

Dispozitivele asociate cu rate mari de infecţii si bacteriemie (canale iv, sonde urinare à demeurre) vor fi eliminate la pacienţii spitalizaţi, ori de câte ori e posibil; infecţiile locale constituite vor fi tratate prompt şi viguros.

ENDARTERITE BACTERIENE ŞI FLEBITE SUPURATIVE

Endarteritele bacteriene se dezvoltă de obicei prin unul din cele trei mecanisme. (1) Arterele, mai ales cele cu anomalii ale intimei, pot fi infectate consecutiv unor bacteriemii tranzitorii. (2) În cursul unor EI, prin embolii septice ale vasavasorum, cu formare de anevrisme micotice. (3) Vasele sanguine mai pot fi infectate prin extensia din aproape în aproape din focare sau traume învecinate.

Tabloul clinic de tip septic este caracteristic endarteritei cu organisme ca *S aureus*. Pe lângă sepsis, problema majoră ridicată de endarterite este hemoragia. În jur de 3-4 % din pacienţii cu EI dezvoltă anevrisme micotice intracraniene. Acestea sunt situate tipic periferic şi în aria de distribuţie a arterei cerebrale medii. Ruperea catastrofică a acestor anevrisme poate fi anunţată de convulsii focale, semne neurologice de focar sau meningită aseptică. Aceste manifestări premonitorii indică astfel necesitatea evaluării prin arteriografie; intervenţia neurochirugicală va fi avută în vedere când se demonstrează accesibilitatea leziunilor. Infecţia unei plăci aterosclerotice poate surveni ca o complicaţie a bacteriemiei, mai ales la pacienţii vârstnici cu bacteriemie salmonelozică. Endarteritele traumatice cu pseudoanevrisme complică adesea injecţiile arteriale de droguri ilicite şi, foarte rar, complică cateterismele arteriale. Tratamentul necesită deseori măsuri combinate medicale şi chirurgicale. Alegerea antibioticelor trebuie să se bazeze pe rezultatul testării *în vitro* a sensibilităţii germenului

Tromboflebitele supurative sunt de obicei complicaţii ale folosirii canulelor plastice intravenoase. Pacienţii arşi, mai ales cei cu cateterizări ale membrelor inferioare prezintă, riscurile cele mai mari. Tipic, canula iv a fost lăsată pe loc 5 zile sau mai mult. Deseori vena este scleroasă şi sensibilă, pielea înconjurătoare este roşie. Vena trebuie stoarsă pentru a evidenţia puroiul. Dacă este prezent puroi, sau dacă febra persistă şi bacteriemia persistă în ciuda terapiei antibiotice, se impune excizia segmentelor corespunzătoare ale venei. Antibioticele vor fi selectate să asigure acoperirea celor mai frecvenţi patogeni; *staphiloccocus spp* (vancomicină 2 g/zi iv) şi enterobacteriacee (gentamicina 5 mg/kg/zi iv). Când se suspectează infecţia unei canule intravenoase, cateterul trebuie extras şi un segment de 2-3 cm va fi rotit peste o placă de agar. Dezvoltarea unui număr de ≥15 colonii sugerează infecţia. De asemenea trebuie cultivat şi fluidul perfuzat (vezi şi capitolul 106).

Flebita supurativă este prevenibilă. Canulele intravenoase periferice vor fi montate aseptic şi înlocuite după maxim 72 ore de către un personal bine antrenat.

BIBLIOGRAFIE

Levison ME: Infective endocarditis *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996; pp 1596-1605.

Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ: Duration of fever during infective endocarditis. Medicine 1992;71:52.

Wilson WR, Sleckelberg JM (eds.): Infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993;7:1.

101

Infecțiile pielii și țesuturilor moi

Pielea normală este remarcabil de rezistentă la infecții. Majoritatea infecțiilor curente ale pielii sunt pornite de la fisuri epiteliale. Însămânțarea hematogenă a pielii este mai puțin frecventă.

Unele infecții superficiale - cum sunt foliculitele vor fi tratate prin măsuri locale. Alte infecții superficiale (de ex. impetigo și celulitele) reclamă antibiotice sistemice. Infecțiile mai profunde de părți moi, ca fasciitele și mionecrozele, necesită debridări chirurgicale. Ca regulă generală, infecțiile feței și mâinilor trebuiesc tratate mai agresiv din cauza riscului de propagare intracraniană în cazul primelor și de riscul de pierdere a funcției datorită infecției în spații închise ale ultimelor.

INFECȚIILE SUPERFICIALE ALE PIELII

Infecțiile circumscrise ale pielii

În această categorie intră veziculele, pustulele, nodulii și ulcerațiile (Tabelul 101 - 1).

Foliculita - este o infecție superficială a foliculilor piloși. Leziunile sunt buchete de papule roșii și pustule; examinarea atentă cu o lupă evidențiază fire de păr în centrul majorității papulelor. Patogenii responsabili sunt stafilococi, fungi și, rar, specii de *Pseudomonas*. Tratamentul local prin curățare locală și comprese fierbinți este de obicei suficient. Leziunile cutanate ale candidozei diseminate întâlnite la pacienții neutropenici, pot semăna cu foliculitele. În aceste cazuri biopsia cutanată va deosebi cele 2 entități; în boala diseminată, fungii sunt prezenți în vasele sangvine și nu înconjurând simplu foliculii piloși.

Furunculele și *carbunculele* sunt abcese subcutanate produse de *Staphilococcus aureus*. Leziunile sunt nodulare, roșii și dureroase ce pot avea celulită înconjurătoare și apar mai ales la față și la ceafă. Ele drenează adeseori spontan. Furunculele pot fi tratate cu comprese locale. Dacă apare fluctuență carbunculele mari reclamă incizie și drenaj. Antibioticele antistafilococice vor fi date dacă pacientul are simptome sistemice ca febra sau starea de rău, dacă se acompaniază de celulită sau dacă leziunile sunt la cap.

Impetigo este o infecție superficială a pielii dată de streptococi din grupa A deși în leziuni poate fi găsit și *S. aureus*. Impetigo este întâlnit mai ales la copii, care dezvoltă la început o veziculă la suprafața pielii; aceasta devine repede pustulă și se sparge, lăsând o crustă caracteristică, aurie uscată. Această leziune pruriginoasă este foarte contagioasă; de obicei este răspândit cu mâna în alte locuri pe corp sau la alți copii. Frotiul gram relevă coci gram pozitivi în lanțuri (streptococi); rar pot fi văzuți ciorchini de stafilococi. Anumite tulpini de streptococ cauzatoare de impetigo au fost asociate cu dezvoltare ulterioară de glomerulonefrite poststreptococice. Diagnosticul diferențial al impetigo-ului include infecția cu herpes simplex și varicella. Aceste leziuni virale pot deveni pustuloase; frotiul gram din vezicule sau pustule intacte nu vor conține oricum, bacterii.

Un preparat Tzank (Capitolul 93) (sau un test pentru antigene virale, pentru o fiabilitate mai mare) pot stabili diagnosticul de herpes simplex sau varicella dacă diagnosticul clinic este incert. Tratamentul de elecție pentru impetigo este Penicilina, știind că stafilococul reprezintă o infecție secundară ce va dispare după eradicarea streptococilor. Antibioticele nu par a afecta dezvoltarea glomerulonefritei post streptococice dar vor preveni răspândirea infecției la alții.

Ecthima gangrenosum este o manifestare cutanată a unei infecții diseminate cu bacili gram negativi, obișnuit cu *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții neutropenici. Leziunea inițială este o veziculă sau papulă cu halou eritematos. Deși este în general mică (2 cm) leziunea inițială poate depăși chiar 20 cm în diametru. În scurt timp veziculele se ulcerează lăsând un ulcer necrotic bordat de un guler eritematos sau violaceu. Frotiul gram din aspiratul din leziune evidențiază bacili gram negativi; culturile din aspirat sunt în general pozitive. Biopsia din leziune arată tromboze venoase, deseori cu bacterii demonstrabile în pereți vasculari. Deoarece aceste leziuni sunt manifestări ale bacteriemiei cu bacili gram negativi, tratamentul trebuie institut imediat cu un aminoglicoid plus o cefalosporină de generația III-a cu o bună activitate pe *Pseudomonas aeruginosa* (ex. ceftazidima) până ce vor fi cunoscute rezultatele culturii și sensibilitatea germenului (vezi și Cap. 96).

Virusul herpes simplex Infecțiile orale cu acest virus sunt discutate în Cap.98 iar infecția genitală în Cap.107. Ocazional, infecția cu acest virus apare și extra oral sau extragenital, obișnuit pe mâini. Aceasta este cel mai des cazul la personalul de îngrijire, dar poate apare și după contact sexual sau prin autoinoculare.

TABELUL 101-1 Infecții cutanate circumscrise

Descriere	Germenul predominant
Foliculita	*Staphilococcus aureus, Candida spp.*
Furuncule, carbuncule	*Staphilococcus aureus*
Impetigo	Streptococi de grup A, *Staphilococcus aureus*
Ectima gangrenosum	Bacili gram negativi (infecție sistemică)
Leziuni cutanate veziculoase/ veziculopustuloase	
Impetigo	
Foliculite	
Infecție cu virusul Herpes Simplex	
Infecție cu virusul varicelo-zosterian	
Rickettsialpox	
Leziuni ulcerative ale pielii	
Ulcerele de presiune (escare)	
Ulcere de stază	
Ulcerații diabetice	
Ulcerele din anemia falciformă	
Infecții cu mycobacterii	
Infecții fungice	
Ecthima gangrenosum	
Chancroidul sifilitic	

Virusul poate produce un eritem dureros, obișnuit la joncțiunea dintre unghie și piele (panariții). Aceasta progresează către o leziune veziculopustuloasă. În ambele stadii ale infecției, panarițiul herpetic poate semăna cu o leziune bacteriană - paronichia. Infecția virală devine și mai probabilă când sunt afectate mai multe degete.

Este importantă diferențierea leziunii herpetice de o infecție bacteriană, știind că incizia și drenajul sunt contraindicate în cazul panarițiului herpetic. Diagnosticul corect se poate pune prin puncția centrului purulent al paronichiei și frotiu colorat gram al exsudatului aspirat. În cazul panarițiului herpetic bacteriile sunt absente cu excepția situației când leziunea a fost deja deschisă pentru drenaj și suprainfectată. În cazul paronichiei bacteriene germenii sunt ușor vizibili. Panarițiul herpetic recidivant a fost descris dar este în general mai puțin sever decât leziunea inițială. Tratamentul oral cu acyclovir poate scurta durata simptomelor.

Virusul varicello - Zosterian (vezi și Cap. 95)

Infecția primară cu v. varicelo - zosterian (varicela) se consideră a surveni pe cale respiratorie dar și prin contact direct cu leziunile cutanate. Viremia duce la apariția unui puseu de papule ce se transformă în vezicule, apoi pustule urmate de cruste. Leziunile predomină pe trunchi. Este aproape întotdeauna o boală a copilăriei. Simptomele sistemice pot preceda dezvoltarea exantemului caracteristic cu 1- 2 zile dar sunt ușoare cu excepția cazurilor la persoanele imun deprimate și în cazul infecției primare la adult. La ceilalți pacienți normali, adulți, varicela poate fi o boală severă, cu pneumonie cu risc letal. Diagnosticul clinic se bazează pe aspectul caracteristic al exantemului. Impetigoul și foliculita sunt ușor eliminate clinic sau prin frotiul gram sau proba Tzanck din conținutul pustulelor. Herpesul simplex diseminat este întâlnit doar la pacienți imunodeprimați sau la pacienți cu eczeme. În aceste situații deosebirea se susține pe culturi virale sau prin identificarea antigenului viral. Majoritatea pacienților cu rickettsialpox. (NT "rickettsioza variceliformă") pot fi confundați rareori cu varicela având concomitent un ulcer sau o escară care precede exantemul generalizat cu 3- 7 zile și reprezintă locul înțepăturii unui purece de șoarece, care transmite boala.

Copiii imunodeprimați expuși contactului cu varicelă vor primi profilaxie cu imunoglobuline antizosteriene. Adulți imunocompromiși ca și cei în vârstă cu forme severe de boală vor fi tratați cu acyclovir.

După infecția primară virusul varicelo-zosterian persistă în stare latentă în neuronii senzitivi ai ganglionilor rădăcinilor posterioare. Infecția se poate reactiva producând sindromul de zoster (zona). Exantemul este precedat cu câteva zile de durere distribuită pe teritoriul nervului afectat. În funcție de dermatom durerea poate simula o pleurezie, un infarct miocardic, o colică biliară. Cheia de diagnostic al unei infecții zosteriene în perioadă de instalare este găsirea unei disestezii - o senzație neplăcută când pielea dermatomului afectat este lovită ușor de mâna examinatorului. Diagnosticul va fi confirmat de apariția ulterioară a papulelor și veziculelor în teritoriul dermatomului afectat. Zona anumitor dermatoame merită o atenție specială. Sindromul Ramsay Hunt poate fi cauzat de afectarea ganglionului geniculat și se prezintă cu durere și erupție în canalul auditiv extern și membrana timpanică, deseori asociată cu o paralizie a nervului facial de aceeași parte. Infecția ramurei II a nervului trigemen produce deseori leziuni corneene. Această infecție va fi tratată prompt cu acyclovir sistemic pentru a preveni pierderea activității vizuale. O cheie privind posibila afectare oftalmică este prezența de vezicule pe vârful nasului (vezi și Cap. 114).

În majoritatea cazurilor zona este o boală a adultului normal. Totuși, pacienții imunocompromiși (ex. cei cu infecție HIV) au un risc mai mare de reactivare a infecției cu acest virus. Pacienții cu zoster vor beneficia de un istoric atent și examen fizic foarte minuțioase; în absența unor elemente specifice sugestive sau a recurențelor de zonă, acești pacienți nu necesită o examinare exhaustivă pentru o eventuală boală malignă sau deficiență imună.

La pacienții mai vârstnici, fără deficit imun, nevralgia postherpetică (durere persistentă ca o arsură cu exacerbări ocazionale, uneori fulgurante pe teritoriul dermatomului afectat) poate persista 1-2 ani și să devină invalidantă. O cură scurtă de corticosteroizi (40 - 60 mg prednisone, descrescând în 3-4 săptămâni în perioada acută a zonei va scurta durata nevralgiei postherpetice. Durerea constantă ca de arsură poate fi atenuată cu antidepresante triciclice. Dacă acestea sunt ineficiente, o procedură anestezică fie prin injecție subcutantă fie prin blocaj simpatic, poate fi utilă în unele cazuri.

Boli cutanate fungice și mycobacteriene Mycobacteriile și fungii pot produce infecții cutanate, manifestate în general prin papule, nodului, ulcere, leziuni crustoase, sau combinații ale acestora. *Mycobacterium marinum*, de ex., poate produce noduli inflamatori ce urcă limfatic de la nivelul brațelor la persoanele care înțeapă sau au contact cu peștii leziuni

similare produse de *Sporothrix schenkii* pot fi văzute la grădinari. *Blastomyces dermatidis* şi *Coccidioides immitis* sunt alţi fungi care produc noduli sau ulceraţii cutante.

Ca regulă generală, trebuie făcută o biopsie în orice nodul cutanat cronic sau leziune crustoasă sau ulceraţie fără tendinţă la vindecare şi care nu se explică prin presiune, insuficienţă vasculară sau stază venoasă. Mycobacteriile şi fungii vor fi căutate cu atenţie, prin frotiuri cu colorаţii speciale şi culturi.

Leziunile ulcerative ale pielii. Un factor obişnuit în patogenia multor ulcere ale pielii este prezenţa insuficienţei vasculare. Infecţia microbiană a acestor leziuni este secundară dar deseori invadează ţesuturile moi şi osul.

Escarele apar în locurile de susţinere a greutăţii la persoanele imobilizate. Pacienţii cu ictusuri cerebrale, cvadriplegici sau paraplegici, sau cei în comă care zac în poziţie dorsală dezvoltă rapid necroză cutanată la nivelul sacrului, coloanei şi călcâielor, deoarece presiunea exercitată în aceste locuri de sprijin poate depăşi presiunea vasculară locală. Cei în decubit lateral prelungit pot face ulceraţii la nivelul marelui trachanter femural. Odată lezată pielea, bacteriile colonizează ţesutul necrozat. În condiţiile persistenţei factorilor de presiune şi a necrozei secundare, infecţia se aprofundează. Escarele infectate sunt cauze frecvente de febră şi cauze mai rare de bacteriemie la pacienţi debilitaţi.

Nu rareori o membrană necrotică ascunde o infecţie profundă. Medicul trebuie să verifice extensia escarei cu o mănuşă sterilă; locurile potenţiale de infecţie mai profundă vor fi verificate prin puncţie. Materialul necrotic trebuie debridat şi ulceraţia poate fi tratată cu antiseptice locale şi îndepărtarea presiunii. Antibioticele sistemice sunt indicate în caz de bacteriemie, osteomielită sau celulită semnificativă secundară. Germenii cei mai frecvenţi izolaţi sunt bacilii gram negativi aerobi dar şi anaerobi. La pacienţii care pot fi eventual mobilizaţi se poate recurge la grefă de piele pentru corectarea ulcerelor întinse. Profilaxia escarelor este de departe mult mai eficientă decât tratamentul lor şi se face prin schimbarea frecventă a poziţiei şi inspectarea zonelor de presiune de sprijin la pacienţii imobilizaţi. De o deosebită utilitate pot fi paturile speciale care distribuie presiunea mai egal.

Ulceraţiile de stază. Pacienţii cu edem al extremităţilor inferioare riscă să facă fisuri cutanate şi formare de ulcere de stază. Acestea se pot infecta secundar dar în absenţa celulitei, antibioticele sistemice nu sunt necesare iar tratamentul va urmări reducerea edemelor.

Ulcerele diabetice. Pacienţii cu diabet zaharat dezvoltă deseori ulcere ale picioarelor. Neuropatia periferică poate duce la distribuţia stresului la nivelul picioarelor în locuri care nu suportă greutatea corporală şi mai poate antrena pierderea sensibilităţii pentru obiecte străine pe care calcă sau de care se loveşte în interiorul pantofului. Ulcerul rezultat se vindecă greu. Aceasta poate fi explicată prin boala vasculară, controlul metabolic redus, sau prin ambele. Infecţia secundară este frecvent cu anaerobi şi bacili gram negativi şi progresează rapid cuprinzând osul şi părţile moi.

Profilaxia acestor leziuni impune o îngrijire meticuloasă a picioarelor, evitarea mersului desculţ, purtarea de încălţăminte mai puţin strâmtă şi cercetarea sistematică a interiorului pantofilor înainte de încălţare. Odată apărut un ulcer, medicul trebuie să aprecieze prompt terapia. Repaosul la pat şi antisepticele locale sunt totdeauna indicate. Antibioticele sistemice active pe anaerobi şi bacili gram negativi vor fi folosite în toate cazurile cu excepţia leziunilor foarte superficiale şi curate.

În majoritatea cazurilor aceste tratamente obligă la spitalizare. Atitudinea energică, agresivă este indicată ştiind că lăsarea netratată a ulceraţiei sau eroarea terapeutică riscă cuprinderea şi a oaselor şi părţilor moi învecinate. Odată realizată extensia, eradicarea infecţiei fără amputaţie poate fi dificilă.

Alte leziuni ulcerative ale pielii

Leziunile ulcerative ale pielii, în mod particular în regiunea genitală pot fi date de *Treponema - pallidium* - agentul sifilisului, sau de *Haemophilus ducreyi*, agentul chancroidului (vezi Cap. 107).

Leziuni mai difuze ale pielii (Tabelul 101 - 2)

Erizipelul. Erizipelul este o infecţie a straturilor superficiale ale pielii; aproape în toate cazurile este cauzat de streptococi din grupul A. Această infecţie, observată în primul rând la copii şi vârstnici apare cel mai frecvent la faţă. Erizipelul este o leziune de culoare roşu viu spre violaceu, reliefată şi cu margini bine demarcate. Această demarcaţie bruscă distinge erizipelul de infecţiile profunde tisulare-celulitele- care nu au margini conturate ci se pierd pe nesimţite în ariile neafectate de piele din jur. Febra este în general prezentă dar bacteriemia nu este obişnuită; rareori agentul patogen poate fi izolat prin puncţie aspirativă sau biopsie din marginea placardului eritematos. Penicilina este eficientă în doze de 2-6 mil ui/zi dar defervescenţa este treptată.

Celulita. Celulita este o infecţie a straturilor mai profunde ale pielii Celulita are o predilecţie particulară pentru extremităţile inferioare unde staza venoasă predispune la infecţie. Celulita predispune la infecţii recurente, poate prin afectarea drenajului limfatic. Această infecţie este aproape totdeauna precedată de depăşirea mijloacelor normale de apărare ale pielii.

TABELUL 101-2 Infecţii bacterine difuze ale pielii şi subcutante

Descriere	Germenul predominat
Erizipel	Streptococi gr.A
Celulită	Streptococi gr.A. *Stafilococul aureus, Haemophilus influenzae Clostridium perfringens*, alţi anaerobi, bacili gram-negativi
Fasciită	Streptococi gr. A, *Clostridium perfrigens* alţi anaerobi, enterobacteriacee
Mionecroză	*Clostridium perfringens*, alţi anaerobi

TABELUL 101-3 Procese ce pot semăna cu celulita

Procesul	Diagnostic
Tromboflebita	Coardă sensibilă, fără limfangită, ultrasunete (ecografie)
Artrita	Durere la mobilizarea pasivă a articulației, exsudat articular, puncție aspirativă a articulației
Ruptură de chist Baker	Istoric de artrită, exsudat articular, artrograma
Înțepătură de păianjen negru	Istoric
Fasciita	Rezonanță magnetică nucleară (RMN), explorare chirurgicală
Miosita	Sensibilitate musculară, afectare discretă a pielii, ultrasunete, RMN, puncție sau explorare chirurgicală.

Ulcerații ,abcese mici sau chiar fisuri fine interdigitale date de infecții fungice minore sunt urmate de instalarea durerii, tumefacției și febrei. Deși deseori pot apare frisoane, bacteriemia este rareori dovedită. Trasee lineare de eritem sensibil indică propagarea limfangitică. Ganglionii limfatici regionali sunt obișnuit măriți și sensibili. La câțiva centimetri proximal de bureletul marginal pot apare pete izolate de eritem și sensibilitate; acestea sunt date probabil de difuzia prin limfaticele subcutanate. Celulita gambei este deseori greu de deosebit de tromboflebită. Celulita mai poate fi simulată și de ruptura unui chist Baker sau o artrită inflamatorie (Tabelul 101-3). Durerea în articulație la mișcarea pasivă sugerează o artrită, iar după o ruptură de chist Baker examinarea articulației poate fi benignă. Prezența adenopatiei și afectării limfatice confirmă clar diagnosticul de celulită. Majoritatea cazurilor de celulită a membrelor inferioare sunt date de streptococi din grupul A, dar mai mar este responsabil și *Staphilococcus aureus*. Bacilii gram negativi provoacă deseori celulite la pacienții neutropenici și cu alte cauze de imunodepresie. Celulita la față și extremitățile superioare mai ales la copii, poate fi dată de *Haemophilus influenzae*. Printre pacienții cu diabet zaharat, germenii predominanți sunt streptococii și stafilococii. Totuși dacă celulita este asociată cu o ulcerație infectată a pielii, sunt mari șanse să fie implicați germenii anaerobi și bacili gram negativi.

Unele profesiuni sunt deseori asociate cu celulite dureroase ale mâinii. Erizipeloidul este o celulită cauzată de *Erysipelothrix rhusiopathiae* ce apare cel mai des la persoanele care manipulează carne de pește și porc și răspunde la doze mari de penicilină (12-20 milioane ui/zi). Expunerea la apă rece se asociază cu celulite cauzate de specii de *Aeromonas*, iar expunerea la apă sărată poate duce la celulite agresive cu specii de *vibrio*; Cefalosporinele de generația a III-a sunt de obicei eficiente în tratamentul acestor infecții potențial letale.

Ca și în cazul erizipelului, culturile de sânge și țesuturi de la marginea infecției sunt rareori pozitive. Pacienții cu celulită cu stare toxică sau care au boli de fond ce le afectează capacitatea de reacție imună vor fi spitalizați. Celulitele vor fi tratate cu peniciline de semisinteză active pe *Staphilococcus aureus* - ca nafcilina (sau în zonele cu rezistență frecventă la meticilină, vancomicina). Dacă se suspectează *Haemophilus* este suficientă ampicilina-subactam (NT-Unasin). Diabeticii cu ulcerații ale picioarelor complicate cu celulite vor fi tratați cu preparate active pe anaerobi și enterobacterii gram negative (ex. ampicilina - subactam). Studii radiologice sunt necesare pentru a vedea dacă pacienții cu ulcere prezintă și osteomielite secundare (vezi Capitolul 104). Prevenirea celulitei poate fi realizată prin instituirea unor măsuri ce urmăresc reducerea stazei venoase și edemului. Pacienții cu celulite recidivante pot beneficia de eradicarea infecției fungice interdigitale dacă este prezentă. Atacurile repetate de celulite pot fi prevenite prin cure lunare de câte o săptămână cu un antibiotic oral ca eritromicină.

Flegmonul gazos. Crepitațiile la palparea pielii indică prezența de gaz în țesuturile moi. Deși aceasta reflectă deseori un metabolism bacterian anaerob, gaz subcutanat se mai găsește și după barotraumă indusă respirator sau după aplicarea de apă oxigenată pe plăgile deschise. În situațiile de infecții de țesuturi moi, crepitația sugerează prezența de anaerobi formatori de gaz. Roentgenograma poate demonstra, rareori, prezența gazului înainte de instalarea crepitațiilor (Fig. 101 - 1). Prezența de gaz reclamă incizii de urgență pentru a determina întinderea necrozei și necesitatea debridărilor. Afectarea mușchilor stabilește diagnosticul de mionecroză (NT = gangrenă gazoasă) - vezi mai jos, și obligă la debridări extensive. În pofida unor crepitații deseori extensive întâlnite în celulite cu clostridii, explorarea relevă neafectarea mușchilor, tratamentul corect fiind limitat la debridarea țesutului necrotic, drenaj deschis și antibiotice, uzual Penicilină G 10 - 20 milioane ui/zi și metronidazol 500 mg la 6 ore. Astfel, principiile de tratament în infecțiile anaerobe ale părților moi sunt (1) îndepărtarea țesutului necrozat (2) drenaj și (3) antibioticul adecvat. Acestea se aplică la infecțiile anaerobe superficiale (celulite cu clostridii), infecții anaerobe mai profunde (fasciite anaerobe - vezi mai jos) și cele mai profunde infecții (gangrenă gazoasă - vezi mai jos.)

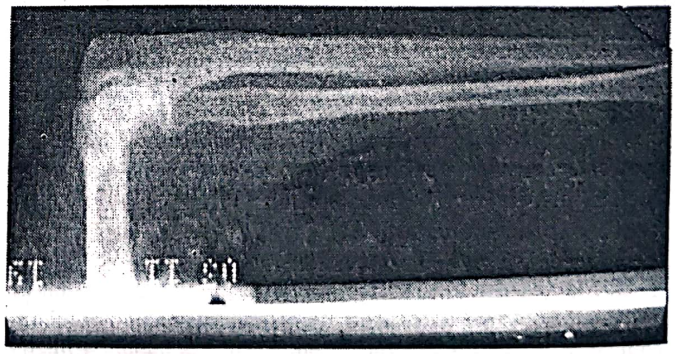


Figura 101-1

Radiografie într-un caz de mionecroză cu clostridii arătând prezența de gaz în țesuturi (cu amabilitatea Dr.J. W.Tomford)

INFECȚII MAI PROFUNDE ALE PIELII ŞI ȚESUTURILOR MOI

Fasciita

Este o infecție profundă a țesutului subcutant ce survine în general după traume, uneori minore, sau operații. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de streptococi, β-hemolitici cu sau fără stafilococi; unele mai ales la diabeticii, sunt date de asociații de germeni anaerobi şi bacili gram negativi.

Din cauză că fasciita afectează țesutul subcutant, pielea poate părea normală sau poate avea o manta roşie sau întunecată. Cheia diagnosticului este prezența tumefacției subcutanate.

În unele cazuri există crepitații. Pacientul pare mai toxic decât te-ai aştepta în urma examenului superficial al pielii. Radiografia poate evidenția gaz în țesuturi; absența nu exclude diagnosticul. Bărbații cu diabet zaharat, traume uretrale sau obstrucție, pot dezvolta o fasciită agresivă a perineului numită gangrena Fournier.

Durerea perineală şi tumefacția pot precede schimbarea de culoare caracteristică a scrotului şi perineului. Debitarea promptă a întregului țesut necrotic este esențială pentru vindecarea acestei infecții. Odată suspectat diagnosticul, pacientul trebuie pus pe masa de operație, unde incizia şi explorarea va verifica prezența fasciitei. Frotiul gram din materialul necrotic va orienta alegerea antibioticului.

Infecțiile muşchilor

Piomiozita. Piomiozita este o infecție profundă a muşchilor cauzată de obicei de *Staphilococcus aureus* şi mai rar de streptococi beta hemolitici din grupul A sau bacili enterici. Majoritatea cazurilor apar în regiunile calde sau tropicale şi cele mai multe la copii. Traume nepenetrante pot preceda apariția simptomelor, sugerând că ar fi vorba de infecția unui hematom, în urma unei bacteriemii tranzitorii. Pacienții prezintă febră şi tumefacția dureroasă a muşchiului; pielea nu este afectată sau este afectată discret. La pacienții mai în vârstă miozita poate mima flebita. Diagnosticul poate fi pus uşor, dacă se suspectează, prin puncție aspirativă sau ecografie. Debridarea precoce agresivă şi antibioticele adecvate sunt de obicei eficiente.

Mionecroza clostridială (gangrena gazoasă). Această infecție anaerobă survine în general în urma unei leziuni musculare contaminate. După 1-2 zile, extremitatea afectată se umflă şi apar dureri. Pacientul are aspect toxic şi poate delira. Pielea poate părea normală la început dar eventual poate deveni bronzată, cianotică. Pot fi prezente crepitații dar nu este o trăsătură dominantă ca la pacienții cu celulită clostridială, leziune cu mult mai benignă. Rareori, mionecroza cu clostridii apare spontan, în absența unei traume; majoritatea acestor pacienți au un cancer ca boală de fond, frecvent intestinal. Indiferent de etiologie, această boală progresează rapid producând necroza extensivă a muşchilor. Boala se poate complica cu colaps, anemie hemolitică produsă de lecitinazele bacteriene şi insuficiență renală. Frotiul gram din exsudatul seros din plagă va evidenția bacili mari gram pozitivi şi foarte puține celule inflamatorii. Chirurgia de urgență cu debridări largi este esențială supraviețuirii pacientului. Extensia în continuare a bacililor poate fi prevenită cu doze mari de penicilină (10-20 mil ui/zi). Cloramfenicolul poate înlocui penicilina la cei intoleranți la penicilină. Terapia cu oxigen hiperbar nu are o valoare certă.

BIBLIOGRAFIE

Stevens DL: Clostridial myonecrosis and other clostridial diseases. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1630-1633.

Swartz MN: Skin and soft tissue infections. *In* Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds.): Principles and Practice of Infections Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 909-929.

102

Abcesele intraabdominale şi peritonita

ABCESELE INTRAABDOMINALE

Sunt două mari categorii de abcese intraabdominale. Prima reprezintă infecţia unui viscer solid intraabdominal, în general ca o consecinţă a unei extensii enterice sau hematogene. A doua include abcesele extraviscerale, colecţii localizate de puroi în spaţiul peritoneal sau retroperitoneal. Aceste abcese urmează de obicei unei peritonite sau unei rupturi ori fistule intestinale. Majoritatea pacienţilor cu abcese intraabdominale sunt febrili. Febra poate fi recurentă şi poate fi asociată cu frisoane, sugerând o bacteriemie iv intermitentă. Greţurile, vomele şi ileusul paralitic sunt comune abceselor extraviscerale. Cheia de diagnostic al prezenţei unor abcese intraabdominale poate fi subtilă şi include prezenţa de gaz extravisceral sau a nivelelor de lichid pe radiografia abdominală pe gol. CT scan a simplificat atât diagnosticul cît şi tratamentul acestor infecţii cu potenţial letal.

Cu excepţia abceselor amoebiene sau a multiplelor microabcese hepatice, terapia antibiotică singură este rareori curativă. Incapacitatea antibioticului de a penetra în cavitatea abcesului, inactivarea antibioticului în interiorul abcesului prin enzimele bacteriene, pH-ul scăzut şi potenţialul redox scăzut contribuie toate la eşecul unui tratament medical. Drenajul este esenţial; antibioticul este important în primul rând în prevenirea bacteriemiei şi a însămânţării în alte organe.

ABCESELE ORGANELOR SOLIDE

Abcesul hepatic

Abcesul piogen hepatic este o boală care apare predominant la persoanele cu alte boli de fond, cel mai des afecţiuni biliare. Obstrucţia drenajului biliar permite bilei infectate să avanseze infecţia către ficat. Mai pot duce la abcese hepatice şi boli inflamatorii ale intestinului, ca apendicita sau diverticulita, prin difuzarea pe calea venelor porte. (Tabelul 102 - 1) Mai pot duce de asemenea la abcese piogene hepatic şi traumatismele penetrate sau nepenetrante abdominale.

Tabloul clinic al pacienţilor cu abces hepatic piogen este deseori nespecific. Majoritatea cazurilor sunt febrile, dar doar jumătate au dureri spontane şi la palpare. Două treimi au hepatomegalie palpabilă, dar icterul apare la mai puţin de un sfert din bolnavi.

Flora predominantă în abcesele piogene hepatice cuprinde anaerobi, streptococi microaerofili, şi bacili gram negativi. Ocazional, *Staphilococcus aureus* produce abcese hepatice în cursul diseminării bacteriemice viscerale. Hemoculturile pozitive sunt întâlnite la aproape jumătate din bolnavii cu abcese hepatice piogene.

Radiografia toracică poate evidenţia un hemidiafragm drept ascensionat şi atelectazie sau reacţie pleurală la baza dreaptă. Diagnosticul este cel mai bine confirmat prin CT scan cu substanţă de contrast, abdominală, sau prin ecografia cadranului drept superior. Abcesele piogene pot fi unice sau multiple; abcesele multiple se formează deseori pornind de la infecţia biliară.

Probele de laborator arată, în general, o creştere moderată a nivelului fosfatazelor alcaline, disproporţionat faţă de nivelul modest al bilirubinei, ce apare în aproape jumătate din cazuri. (În contrast, pacienţii cu icter nespecific ce acompaniază infecţii cu alte localizări au nivele ridicate de bilirubină -în jurul a 5-10 mg/dl sau mai mult - şi fosfataze alcaline doar puţin modificate). La pacienţii cu leucemie, abcesele hepatice multiple produse de specii de *Candida* se pot prezenta cu febră şi durere abdominală insuficient localizată, titrul ridicat al fosfatazei alcaline poate fi singura modificare în măsură să orienteze asupra originii hepatice (vezi Cap. 109).

Abcesul hepatic cu *Entamoeba histolityca* este rar în America de Nord, deşi trebuie suspectat la o persoană cu febră şi durere în hipocondrul drept care a călătorit sau a imigrat din ţări în curs de dezvoltare. Abcesul amoebian este în general unic şi de obicei localizat în lobul drept hepatic. Doar o minoritate din pacienţii cu abcese hepatice amoebiene au concomitent şi amoebiază intestinală. Titrurile de anticorpi anti *E. hystolytica* sunt aproape întotdeauna pozitive.

Sindromul Fitz -Hugh -Curtis sau perihepatita poate avea manifestări clinice comune cu abcesul hepatic şi trebuie suspectat la femei tinere, active sexual, cu febră şi sensibilitate în hipocondrul drept. Tumorile hepatice pot produce febră şi un tablou clinic şi radiologic ce poate simula abcesul hepatic. Acestea sunt complicate de concomitenţa rară a cancerului şi abcesului hepatic.

TABELUL 102-1 Abcese intraabdominale

Sediul	Factori predispozanţi	Germeni probabili	Diagnostic	Tratament empiric
Organe solide				
Hepatic	GI sau sepsis biliar, traumatisme	Bacili gram. negativi, anaerobi, streptococi, amoebe	CT, RMN, ecografie	Unasin, drenaj; Metronidazol pentru abcesele amoebiene
Splenic	Traumă, endocardite, hemoglobinopatii	Stafilococi, streptococi bacili gram negativi	CT	Unasin sau Vancomicină cu Tobramicină, splenectomie
Pancreatic	Pancreatite, pseudochist	Bacili gram negativi, streptococi	CT	Unasin sau clindamicină cu tobramicină, drenaj
Extraviscerale				
Subfrenic	Chirurgie abdominală, peritonită	Bacili gram negativi, streptococi şi anaerobi	CT	Unasin sau clindamicină cu Tobramicină, drenaj
Pelvic	Idem sau boală inflamatorie GI pelvic	Bacili gram negativi, streptococi şi anaerobi	CT	idem
Perinefretic	Infecţie renală, obstrucţie sau hematogen.	Bacili gram negativi, stafilococi	CT	Unasin sau vancomicină cu Tobramicină, drenaj
Psoas	Osteomielită vertebrală, hematogen	Stafilococi, bacili gram negativi, mycobacterii	CT	idem

Dozele = Unasin (ampicilină- su bactam)1-2 g la 8 ore iv; vancomicina 1 g iv la 12 ore Tobramicină 1,7 mg/kg iv la 8 ore; clindamicină 600 mg iv la 8 ore

CT = computer tomograf; GI = gastointestinal; RMN = rezonanţa magnetică nucleară.

Pacienţii cu abces hepatic se prezintă în general cu manifestări mai puţin acute decât cei cu colecistită sau angiocolită. Diagnosticul de abces hepatic beneficiază de examenul ecografic , CT scan şi RMN. RMN este cea mai eficientă în cazul abceselor mai mici de 1 cm diametru.

Dacă se suspectează abcese piogene este indicată puncţia exploratoare; se poate introduce un cateter în cavitatea abcesului sub ghidaj ecografic sau CT, atât pentru diagnostic cît şi în vederea terapiei. Puroiul va fi examinat prin frotiuri gram şi culturi aerobe şi anaerobe. Cu excepţia cazului că frotiul gram indică altceva, terapia iniţială pentru abcesul hepatic piogen va include preparate active pe enterobacterii aerobe şi anaerobe (vezi Tab.102 - 1) Antibioticele vor fi continuate cel puţin 4-6 săptămâni. Pacienţii cu abcese hepatice multiple cauzate de *Candida* spp. necesită o terapie de durată fie cu amfotericină B fie cu fluconazol. Durata terapiei va fi ghidată prin examene CT scan periodice. Chirurgia este necesară pentru înlăturarea unei obstrucţii biliare şi drenajul abceselor care nu răspund la evacuarea percutană şi antibiotice. Pacientul cu abces hepatic piogen va fi cercetat pentru o eventuală sursă de infecţie intraabdominală.

Dacă datele epidemiologice sunt ferme către o etiologie amoebiană, preparatul de elecţie este metronidazolul. Aspirarea pe ac este necesară numai pentru diagnostic pentru a exclude un abces piogenic, sau dacă abcesul este mare sau apropiat de alt viscer, pentru a preveni ruptura. În cazul abceselor amoebiene, materialul păstos extras la aspirarea pe ac nu este puroi ci ţesut hepatic necrozat. Un număr mare de leucocite sugerează un abces piogenic sau o suprainfecţie bacteriană. Trofozoiţii de *E. histolytica* sunt rareori întâlniţi în acest material, dar se văd frecvent în biopsia capsulei abcesului.

Abcesul splenic

Abcesele splenice sunt în general produse hematogen. În era preantibiotică infarctul splenic şi abcesul erau complicaţii obişnuite în endocarditele infecţioase. Astăzi factorul predispozant cel mai frecvent este traumatismul şi (la copii) anemia falciformă. Pacienţii cu abces splenic prezintă cel mai des durere abdominală în hipocondrul stâng, care poate fi pleuritică. Hemidiafragmul stâng este ascensionat şi se poate asocia frecătură pericardică sau reacţie pleurală. Atitudinea terapeutică, agenţii etiologici cei mai probabili şi terapia antibiotică de primă intenţie sunt prezentate în tabelul 102-1. Splenectomia este deseori tratamentul definitiv dar drenajul percutan sub ghidaj CT poate fi eficient în unele cazuri de abcese unice mari.

Abcesul pancreatic

Abcesul pancreatic este o complicaţie neobişnuită a pancreatitei. Simptomele abcesului pancreatic seamănă cu cele ale pancreatitei - febră, greţuri şi vome şi durere abdominală iradiată posterior. Astfel, abcesul va fi suspectat în cazurile de febră recurentă sau persistentă urmând unei pancreatite. Organul inflamat devine colonizat şi infectat cu germeni ce populează segmentul superior gastrointestinal. Enterobacteriaceele, anaerobii şi streptococii (inclusiv pneumococi) sunt germenii cei mai probabili. Diagnosticul poate fi făcut prin examen CT; cu toate acestea definirea radiografică a apartenenţei de pancreas poate fi deseori dificilă. Terapia antibiotică de primă intenţie (vezi Tab. 102-

1) va fi urmată de drenaj chirurgical imediat ce pacientul s-a stabilizat. Mortalitatea depăşeşte 30% chiar cu tratament optimal.

ABCESE EXTRAVISCERALE

Abcesele extraviscerale se dezvoltă cel mai des în urma unor peritonite, după intervenții pe abdomen, secundar unei rupturi intestinale sau după propagarea unei infecții inițial viscerele (ca diverticulite sau apendicită). Abcesele se pot forma în spațiile subfrenic, pelvic sau retroperitoneal. Febra, greața, vomele şi ileusul paralitic sunt frecvente. Deşi febra este prezentă aproape întotdeauna, simptomele localizatoare pot fi foarte discrete, făcând diagnosticul dificil. Factorii predispozanți, germenii cei mai probabili şi terapia adecvată sunt figurate în tabelul 102-1.

Când se suspectează un abces se va executa un examen ecografic sau CT scan. CT poate identifica abcesele retroperitoneale şi abdominale şi poate ghida drenajul percutan. Ecografia poate fi mai utilă în identificarea colecțiilor pelvine. Abcesele cu conținut lichidian pot fi dificil de deosebit de sursele viscerale atât pe CT cât şi ecografic. Înainte de a se considera negative se recomandă reexaminarea acestor aspecte de către un specialist radiolog cu experiență. Drenajul abceselor, fie sub ecran radiologic fie chirurgical, asociat terapiei antibiotice este tratamentul de bază.

PERITONITELE

Peritonitele pot apare spontan (primare) sau consecutiv unor traume, incizii operatorii sau scurgerii în peritoneu de conținut intestinal (peritonite secundare). Peritonitele mai pot fi cauzate de iritații chimice. Pacienții cu peritonite se plâng în general de dureri abdominale difuze. Ei pot avea greață şi vomă; unii au diaree, alții au ileus paralitic. Pacienții sunt de obicei febrili şi se simt rău, preferând să stea liniştiți în decubit dorsal. Examenul fizic poate releva sensibilitate difuză, diminuarea zgomotelor intestinale şi semne de inflamație peritoneală, inclusiv sensibilitatea la eliberarea presiunii şi apărare musculară. La pacienții care prezintă şi ascită, semnele şi simptomele de peritonită pot fi mai discrete ,singura manifestare de infecție fiind febra.

Peritonitele primare

Peritonitele primare sau spontane survin mai ales la persoane cu ascită prin sindrom nefrotic. Bacteriile pot infecta lichidul de ascită prin sânge - bacteriemic, prin migrare transmurală din intestin sau din trompele Fallope.

La pacienții cirotici, clearenceul bacterian portal de către ficat - prin celulele reticulohistiocitare poate fi diminuat prin şunturile portocave intrahepatice. Nu este astfel surprinzător că bacilii gram negativi şi în special. *Escherichia coli* sunt patogenii dominanți în peritonitele spontane. La circa o treime din cazuri se întâlnesc streptococi enterici. În mai puțin de 10% se întâlnesc stafilococi, *S pneumoniae* sau anaerobi (tabelul 102-2). La pacienții cu ascită, tabloul clinic poate fi nespecific, cu durere abdominală, greață, vărsături, diaree, sau alterarea senzorului.

TABELUL 102-2 Cauzele, diagnosticul şi tratamentul peritonitelor intraabdominale

Sediul	Factori predispozanți	Agent cauzal	Cheie diagnostic	Tratament empiric
Peritonite primare				
Spontan	Ciroze, sindrom nefrotic	Bacili G (-), streptococi	>300 leucocite/ml ascită	Unasin sau clindamicin cu Tobramicină
Peritonite secundare				
Postoperator	Hemoragii, ruptură viscerală	Bacili G(-), streptococi, stafilococi anaerobi	Febră postoperatorie, durere, ileus prelungit	Unasin sau Metronidazol cu Tobramicină
Chimică	Chirurgie abdominală	Bilă, talc, amidon	Febră postoperatorie, dureri	Drenaj biliar la nevoie
Ruptură viscerală	Ulcer perforat, apendice, rupt, infarct intestinal;	Bacili G(-) anaerobi, streptococi	Frotiu gram polimicrobian, culturi polimicrobiene	Unasin sau Metronidazol cu Tobramicină
Dializă peritoneală	-	Stafilococi, bacili G(-)	Febră durere, pleiocitoză cu neutrofilie	Vancomicină cu tobramicină; eliminarea cateterului
Peritonită periodică	Familiară	-	Recurentă, familială	Profilactic colchicină 0,6 mg 2-3 ori/zi
Peritonite tuberculoase				
	Anexită tbc sau tbc de ileon	*Mycobacterium tuberculosis*	Pleiocitoză, limfocitoză, proteine >3 g/dl în lichidul de ascită	HIN, Rifampicină pirazinamidă

G (-) = gram negativi; Dozele Unasin (Ampicilină + sulbactam) 2 g/1g iv la 8 ore; vancomicina câte 1 g iv la 12 ore; Tobramicina 1,7 mg/kg iv la 8 ore; clindamicină 600 mg iv la 8 ore , HIN = 300 mg/zi; rifampicina 600 mg/zi p.o pirazinamidă 1,5 g/zi po; metronidazol 500 mg iv la 8 ore.

Astfel pacienţii cu ascită febrili vor fi paracentezaţi - numai dacă nu există altă cauză aparentă de febră. Un număr de leucocite în lichidul de ascită care depăşeşte 300- 500/ µl este sugestiv pentru infecţie. Frotiul gram va evidenţia patogenul responsabil. Penetraţia antibioticelor în peritoneu este excelentă astfel că tratamentul de elecţie este medicamentos. (Tabelul 102-2). Dacă pe frotiu şi în culturi apare un amestec de germeni, inclusiv anaerobi, trebuie să se suspecteze o peritonită secundară cu punct de plecare intestinal. Printre pacienţii cu ciroză şi ascită, administrarea profilactică de norfloxacină sau cotrimoxazol scade riscul peritonitelor spontane.

Peritonitele secundare

Peritonitele secundare pot urma unui traumatism penetrant abdominal sau unui act operator sau după contaminarea peritoneală cu conţinut intestinal. Acest sindrom poate fi anunţat de instalarea bruscă a unei rupturi viscerale (ex. perforarea unei apendicite sau a unui ulcer duodenal) sau a unui infarct visceral. În cazurile postoperatorii, peritonitele secundare vor fi suspectate la acei pacienţi al cărui disconfort abdominal şi febră nu se remit sau chiar se agravează după primele zile postoperatorii. Dacă peritonita este secundară unor scurgeri de conţinut intestinal se impune intervenţia chirurgicală imediată. În pofida folosirii antibioticelor adecvate (Tabelul 102 -2) şi a măsurilor suportive intensive, mortalitatea în peritonitele generalizate se apropie de 50%.

Peritonita tuberculoasă

Peritonita tbc poate surveni ca rezultat al însămânţării hematogene sau prin extensie locală a unei infecţii tuberculoase în cavitatea peritoneală. Febra, durerea abdominală şi scăderea ponderală sunt obişnuite. La pacienţii cu ascită, pleiocitoza cu limfocitoză în lichidul peritoneal va sugera diagnosticul. Laparoscopia cu biopsierea nodulilor peritoneali granulomatoşi este calea cea mai bună de diagnostic. Terapia antituberculoasă este în general curativă (vezi tab. 102-2).

BIBLIOGRAFIE

Levison ME, Bush LM: Peritonitis and other intra-abdominal infections. *In* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of InfectiousDiseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 705-740.

Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagene MM: Trimetroprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirhosis: A randomized trial. Ann Intern Med 1995; 122:595-598.

Wilcox CM, Dismukes WE: Spontaneous bacterial peritonitis, a review of patogenesis diagnosis and treatment. Medicine 1967; 66:447-450.

Wright TL: Parasitic, bacterial, fungal and granulomatous liver disease. *In* Bennett JC (ed.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

103

Diarea infecţioasă acută

Bolile acute diareice sunt produse de agenţi bacterieni, virali sau protozoare şi variază de la forme uşoare de disfuncţie intestinală la boli fulminante potenţial letale. În toată lumea, bolile diareice acute sunt cauza cea mai frecventă de moarte în copilărie. Cu cele mai bune tehnici disponibile, agentul patogen responsabil poate fi identificat în 70 - 80% din cazuri (Tabelul 103 - 1).

PATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE. CONCEPTE GENERALE

În general, germenii sau toxinele microbiene care produc diareea trebuie să fie ingerate. În felul acesta, condiţiile socioeconomice care constau în aglomerări, sanitaţie precară şi surse de apă contaminate duc la creşterea riscului de îmbolnăvire prin boli diareice.

În mod normal, pH-ul scăzut al stomacului, timpul rapid de tranzit prin intestinul subţire şi anticorpii produşi de celulele din lamina proprie a intestinului subţire sunt adaptate să menţină jejunul şi ileonul proximal relativ fără germeni (deşi nu stabil) Mai mult, valva ileocecală inhibă migraţi proximală a germenilor ce se află, în mai mari cantităţi, în intestinul gros.

Microorganismele patogene sunt apte să traverseze condiţiile improprii din stomac dacă (1) rezistă la pH acid (ex. *Shigella*) (2) sunt ingerate într-o cantitate suficient de mare pentru a permite o proporţie de supravieţuitori (ex. *Vibrio cholerae, Escherichia coli*) sau (3) sunt ingerate cu mâncarea şi ca atare protejate parţial în mediul neutralizat de acestea. Persoanele cu aciditate gastrică scăzută, fie natural, fie chirurgical prezintă riscuri de boli acute diareice.

Odată ajunse în intestinul subţire, organismul fie trebuie să colonizeze (ex. *Vibrio cholerare* sau *Escherichia coli*) fie invadează (ex. rotavirusurile, agentul Norwalk) mucoasa locală, sau trec în continuare în ileonul terminal (*Salmonella*) sau colon (*Shigella*) pentru a coloniza şi invada mucoasa la aceste niveluri. Peristaltismul activ al intestinului subţire este eficace în stoparea colonizării majorităţii germenilor. Germenii capabili să colonizeze în această zonă (ex. *Vibrio cholerare, E , coli*) şi-au dezvoltat factori speciali de colonizare ca fimbria (proiecţii filiforme ale membranei citoplasmice) sau lectine (proteine speciale ce se ataşează de situsuri specifice de fixare cu structură hidrocarbonată) care le permit să adere strâns la suprafaţa celulei mucoasei. Organismele ce nu posedă proprietăţi speciale de colonizare, trec în ileonul terminal şi colon unde vor intra în competiţie cu flora stabilită local. Flora normală fecală produce substanţe ce servesc prevenirii proliferării majorităţii germenilor nou veniţi.(*Bacteroides*, de ex. produce acizi graşi; anumite alte bacterii produc colicine specifice). Abilitatea enteropatogenilor colonici de a invada mucoasa intestinală va permite acestora să se multiplice preferenţial (ex. *Shigella*).

Tipuri de boli diareice microbiene

Microbii produc diaree fie direct prin invazia mucoasei intestinale, fie indirect prin elaborarea uneia din cele 3 clase de toxine microbiene - enterotoxine secretorii, citotoxine sau neurotoxine.

Diareea indusă prin toxine

În diareile induse de enterotoxine secretorii, pacientul are rareori febră sau alte simptome majore sistemice şi răspunsul inflamator este absent sau discret. Diareea este apoasă, deseori voluminoasă, cu un conţinut scăzut de proteine iar conţinutul de electroliţi asigură izoosmolaritate cu plasmă, reflectând sursa ei. Pierderea rapidă de lichid diareic duce la depleţia previzibilă de sodiu, deficit de baze precum şi acidoză şi deficit de potasiu. Volumul şi ritmul pierderilor de fluide determină severitatea îmbolnăvirii. Anumite diarei secretorii, cum este cea cauzată de *V.cholerae* sau *E. coli* prin enterotoxinele lor pot duce la pierderi masive de lichide intestinale, depăşind 1 litru/oră la adulţi.

În mod caracteristic trebuiesc ingeraţi foarte mulţi germeni (10^5-10^8) cu alimente intens contaminate sau cu apă (deşi la pacienţi cu anaclorhidrie boala se poate produce şi prin ingestia unor inoculumuri mici). Bacteriile producătoare de enterotoxine colonizează la suprafaţa mucoasei, fără invadare, la nivelul intestinului subţire. După o multiplicare suficientă (10^8 - 10^9 /ml fluid) bacteriile produc enterotoxine care se fixează pe celula mucoasă, cauzând hipersecreţia de fluid izoton la o rată ce depăşeşte capacitatea de resorbţie în

TABELUL 103-1 Agenți etiologici majori în bolile diareice

Patogeni invazivi/destructivi

Shigella
Salmonella
Campilobacter jejuni
*Vibrio parahaemoliticus**
Yersinia enterocolitica
E. coli enterohemoragică (EHEC)*
*Clostridium difficile****
Rotavirus
Alți viruși
Entamoeba histolitica

Patogeni noninvazivi

Escherichia coli enterotoxigenică (ETEC)**
*Vibrio cholerae***
Giardia lamblia
Isospora belli
Cryptosporidium parvum

Toxine bacteriale

Staphilococcus aureus
Clostridium perfringens
Bacillus cereus

*Distrucția mediată, cel puțin în parte, de toxină.
**Diareea mediată printr-o enterotoxină secretorie.
***Distrucția mediată de toxină.

colon. Enterotoxina holerică se fixează rapid la monosialogangliozidul celulei mucoasei intestinale si cauzează o stimulare susținută a adenilat-ciclazei fixate pe celulă. Aceasta duce, prin sporirea secreției și descreșterea rezorbției de electroliți la deplasarea netă a unor mari cantități de fluide în lumenul intestinal. Boala evoluează astfel 2-7 zile timp în care suplinirea continuă de apă și electroliți este de o importanță crucială.

E. coli, cauza probabilă majoră a diareei călătoriilor în toată lumea produce 2 tipuri majore de enterotoxine, codate plasmidic. Toxina labila (LT) a *E coli* este similară și aproape identică în modul de acțiune cu enterotoxina holerică.

Toxina stabilă a *E. coli* (ST) include STa care determină secreție fluidă intestinală prin activarea guanilat-ciclazei și STb, care determină secreție fluidă intestinală printr-un mecanism încă necunoscut.

Atât STa cât și STb au o acțiune mai rapidă și mai scurtă decât acțiunea LT a *E coli.* Enterotoxinele secretorii mai pot fi produse și de alte bacterii enteropatogene ce determină diaree, prin invazie primară directă (ex. *Salmonella typhimurium, Shigella dysenteriae*).

Anumite bacterii elaborează citotoxine - factori solubili care distrug direct celulele epiteliale mucoase și se asociază cu diaree. *Shigella dysenteriae* elaborează o astfel de toxină; această toxină Shiga joacă un rol important în colita distructivă întâlnită la pacienții cu shigelloză. O citotoxină foarte apropiată este produsă de *E. coli* enterohemoragic, ce se asociază cu colite hemoragice și sindromul hemolitico-uremic. Alte bacterii care produc citotoxine sunt *Clostridium perfringens* și *Vibrio parahaemolyticus*. *C. perfringens*, deseori ingerat în carne contaminată de porc sau de pasăre, se replică în intestinul subțire și elaborează o enterotoxină secretorie cu activitate de citotoxină. Diareea indusă toxinic de *C. perfringens* ca si cea dată de *Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus* are o incubație scurta și durează puțin (36 ore) *Clostridium difficile* poate coloniza colonul și, în prezența unei terapii antibiotice care limitează creșterea microorganismelor, poate invada și elabora citotoxine cu agresarea severă a mucoasei producând o colită care în anumite condiții are aspect pseudomembranos iar alteori seamănă cu colita difuză întâlnită în shigelloze.

Unele toxine sunt ingerate cu alimentele ca în toxiinfecțiile alimentare cu stafilococi sau cu *Bacillus cereus*. Aceste organisme cresc în mari concentrații în alimentul contaminat mai mult decât în intestin și deseori nu pot fi recuperate din scaun. Caracteristicile toxiinfecției stafilococice includ o incubație scurtă (2-6 ore) risc mare de atac (peste 75% din persoanele expuse) și vomismente predominante (probabil prin efectul enterotoxinei absorbite asupra sistemului nervos central) *Bacillus cereus* produce două toxine distincte din care una este similară cu LT de la *E coli* iar cealaltă cu enterotoxina stafilococică; ca urmare se pot produce două sindroame chimice diferite, unul identic cu toxiinfecția alimentară stafilococică iar celălalt similar cu diareea produsă de ETEC. Primul sindrom este asociat deseori cu ingestia de orez contaminat.

Diareile produse de germenii invazivi.

Diareile produse prin invazia mucoasă a germenilor sunt deseori acompaniate de febră și alte simptome sistemice, inclusiv cefalee și mialgii. Crampele abdominale pot fi predominante iar scaunele pot fi frecvente și de volum redus, deseori asociate cu tenesme. Aceste microorganisme induc deseori un răspuns inflamator marcat, astfel că scaunele conțin celule purulente, cantități mari de proteine și, deseori, sânge ca atare. Deshidratarea semnificativă apare rareori în acest tip de diaree, știind că volumul fluidului diareic este mai redus decât în cazurile produse de enterotoxine secretorii, rareori depășind la adult 750 ml/zi. Deși anumite trăsături clinice sunt mai frecvente statistic în diareile invazive produse de anumite bacterii enteropatogene (de ex. mialgii mai severe în shigelloză, temperatură mai înaltă în salmoneloze) caracteristicile epidemiologice sunt mai utile decât semnele și simptomele determinate de agentul etiologic în bolile diareice de tip invaziv (Tabelul 103 -2).

Shigelloza acută apare când persoanele susceptibile ingeră apă sau alimente contaminate cu fecale. Shigelloza poate apare după ingestia a doar 10-100 germeni. Din această cauză, transmiterea prin contact direct (de ex. în centrele de îngrijire de zi) este mai frecventă în shigelloză decât în alte infecții bacteriene enterice. Organismul se multiplică în intestinul subțire, timp în care poate apare o diaree apoasă neinflamatorie. Mai târziu, organismele invadează epiteliul colonului determinând scaunele sanghinolente caracteristice. Spre deosebire de *Salmonella, Shigella* produce rareori bacteriemie. Boala se rezolvă de obicei spontan în 3-6 zile, dar evoluția clinică poate fi scurtată prin antibiotice (vezi Tab.103 -2).

Salmoneloza acută apare, de obicei, după ingestia de carne de porc, brânzeturi sau carne de pasăre contaminate. În lumea industrializată, *Salmonella* este deseori transmisă prin semipreparate uscate, comercializate. Spre deosebire de

TABELUL 103-2 Caracteristicile epidemiologice ale patogenilor invazivi enterici obișnuiți

Microorganismul	Trăsături epidemiologice	Antibiotic
Shigella	Izbucniri în instituții de îngrijire copii; transmitere contact direct	Da
Salmonella enteritidis	Zoonoză; Supraviețuiește desicării din preparatele de carne și lactate	Rar
Campylobacter je juni	Zoonoză; în toată lumea; transmitere prin lactate	Poate
Yersinia enterocolitica	Zoonoză; transmisă rar prin lactate	Poate
Vibrio parahemolyticus	Ape sărate de coastă; transmis prin produse de moluște și creveți insuficient preparate termic	Nu
Clostridium difficile	Aproape întotdeauna urmează unei terapii cu antibiotice	Da
Rotavirus	Epidemii la copii; distribuție universală; rar și ușor la adulți	Nu
Virus Norwalk	Microepidemii; fără predilecție specifică	Nu
Entamoeba histolytica	Transmisă prin contact direct; foarte rara în SUA, Canada și Europa de Vest	Da

Shigella, Salmonelle rezistă foarte bine la desicație. Salmonellele nontifoidice invadează inițial ileonul distal. Germenul produce caracteristic o boală cu evoluție scurtă (2-3 zile) caracterizată prin febră, greață, vomă și diaree (există un contrast evident față de boala febrilă prelungită 3-4 săptămâni și de obicei nediareică - produsă de *Salmonella typhi*).

Campylobacter jejuni poate fi responsabil de până la 10% din bolile diareice din toată lumea. Acest organism poate invada atât intestinul subțire, mai ales ileonul terminal, cât și colonul, ceea ce explică spectrul larg al simptomelor de la un sindrom acut dizenteriform la o boală diareică mai blândă dar mai prelungită. În plus față de *Shigella* , *Salmonella* și *Campylobacter*, trei alți germeni - *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahemolyticus* și *E coli* enteroinvaziv (EIEC separat de ETEC) produc de asemenea invazia mucoasei și boală diareică acută, greu de deosebit clinic de cele cauzate de enterobacteriile patogene mult mai frecvent întâlnite (vezi tab. 103 - 2) O altă tulpină distinctă de *E coli* enterohemoragic (EHEC) produce diaree sanghinolentă fără semne de inflamație mucoasă (de ex. scaun hemoragic cu puține leucocite sau deloc).

Virusurile pot crește în celulele gazdei, prin definiție, astfel că atât rotavirusurile cât și agentul Norwalk produc o boală diareică de tip invaziv. Ambele organisme lezează celulele epiteliale viloase, cu grade diverse de afectare de la distorsiunea ușoară a celulelor epiteliale până la dispariția vililor. Este de presupus că ambele virusuri produc diaree prin interferarea în absorbția secreților intestinale normale. Aceasta se poate produce prin distrucția selectivă a celulelor viloase absorbante cu respectarea celulelor criptice secretorii. Pacienții afectați pot prezenta o febră moderată și dureri abdominale colicative ușoare sau moderate. Scaunul este de obicei apos iar conținutul seamănă cu cel din bolile noninvazive, cu puține celule inflamatorii, probabil din cauza absenței leziunilor din colon.

Protozoarele pot de asemenea produce boli diareice. În America de Nord, sursele de apă din munții Stâncoși sunt frecvent la originea unor microepidemii de *Giardia lamblia*.

Ca și în cazul shigellozei, pentru realizarea infecției este suficientă ingestia doar a câtorva microorganisme. Acestea se multiplică în intestin, se atașează la mucoasă pe care, mai rar, o și invadează dar fără a produce leziuni mucoase importante. Manifestările clinice acoperă un spectru larg de la o boală diareică acută febrilă la diaree cronică cu malabsorbție și scădere ponderală. Diagnosticul se poate susține pe identificarea organismului fie în scaun fie în mucusul duodenal, fie prin biopsie de mucoasă intestinală.

Entamoeba histolytica poate da sindroame intestinale de la o diaree ușoară la colita amoebiană fulminantă cu scaune sângerânde multiple, febră și dureri abdominale severe. Deși entamoeba histolytica are o distribuție universală nu este o cauză frecventă de diaree în SUA. Două alte protozoare, *Cryptosporidium parvum* și *Isospora belli*, dau mai rar boli diareice acute autolimitante la persoane altfel sănătoase dar pot cauza boli diareice severe, cu risc letal, cu pierderi voluminoase lichidiene la pacienții cu SIDA. Examenul coproparazitologic va distinge între *Giardia, Entamoeba, Isospora* și *Cryptosporidium.*

Deși majoritatea patogenilor diareogeni produc fie diaree invazivă (citopatică) fie secretorie (enterotoxică), ambele procese contribuie la boală în unele situații. Anumite tulpini de *Shigella , Salmonella* nontifoidice, *Y enterocolitica* și *C jejuni* și invadează, și au capacitate secretorie enterotoxinică în vitro.

Astfel de enterotoxine pot avea un rol în procesul patogenic al bolii acute. Capacitatea invazivă a acestor organisme este, totuși, cea mai importantă în abilitatea lor de a produce boala.

CONSIDERAȚII EPIDEMIOLOGICE GENERALE

În țările în curs de dezvoltare, unde nivelul de sanitație este în general inadecvat, copiii mici (până la vârsta de 2 ani) contractează episoade diareice multiple (deseori 4 - 8 anual) un proces care angajează imunizarea intestinului față de majoritatea enteropatogenilor din mediul înconjurător. Majoritatea acestor episoade diareice sunt ușoare, dar unele pot fi potențial letale. În aceste zone ETEC și rotavirusurile, împreună, cauzează marea majoritate a îmbolnăvirilor diareice. Infecțiile cu Shigella sunt mult mai rare în această perioadă.

În țările industrializate, sugarii și copiii au mai puține episoade diareice și agentul patogen cel mai frecvent este rotavirusul. Majoritatea episoadelor sunt ușoare. ETEC și *Shigella* produc rareori infecții cu excepția unor grupuri minoritare bine definite (ex. indivizii din colectivități). Pe de altă parte, în toată lumea, diareea semnificativă clinic la adult este relativ rară cu excepția unor epidemii specifice bine definite sau a focarelor din aceeași sursă, prin consum de alimente sau apă contaminate. Aceiași agenți patogeni sunt în mare parte responsabili și de cazurile la adult și de cele de la copii. Aceasta a devenit aparent prin experiența persoanelor

din ţările dezvoltate, nonimune, care vizitează ţările în curs de dezvoltare. Aceşti turişti au o foarte mare incidenţă a bolilor diareice (diareea călătorilor) iar germenii sunt aceiaşi cu germenii ce produc cele mai frecvente cazuri de diaree infantilă din acele ţări.

Anumiţi germeni responsabili de boli diareice printre homosexualii masculi activi (vezi Capitolul 107) diferă de cei întâlniţi cel mai des în populaţia generală.

DIAGNOSTIC

În conduita terapeutică a bolilor diareice severe, cu risc letal, determinarea agentului etiologic este mult mai puţin importantă decât înlocuirea promptă a electroliţilor pierduţi. Toţi patogenii care produc boli diareice severe determină pierderi electrolitice similare. Pierderea de fluide reprezintă cauza majoră de morbiditate şi mortalitate. Determinarea cauzei specifice este mai puţin importantă, ştiind că terapia antimicrobiană şi-a dovedit valoarea doar într-o minoritate de cazuri (vezi Tabelul 103 - 2). Descifrarea epidemiologiei bolii este deseori mai valoroasă decât laboratorul bacteriologic în cazurile în care terapia antimicrobiană are şanse de eficienţă . Figura 102- 1 oferă o schemă utilă de diagnostic şi tratament.

Examinarea unui frotiu din scaun, colorat cu albastru de metilen pentru eritrocite şi celule purulente, poate fi utilă în deosebirea dintre bolile diareice cauzate de patogenii invazivi şi cele produse de patogenii noninvazivi Aceasta este realizată uşor adăugând o picătură de soluţie de colorant la o picătură de fluid de scaun sau de mucus, uscarea la aer şi examinarea la microscop cu obiectiv mare, fără imersie. Leucocitele sunt puţine sau absente ca şi hematiile în scaunul pacienţilor cu diaree produsă de germeni neinvazivi (ex. ETEC). În scaunul diareic prin bacterii invazive (ex. *Shigella*) sau prin toxine citopatice (*Cl. difficile*) leucocitele şi hematiile sunt vizibile în număr variabil.

Diagnosticul precis al oricărei boli diareice persistente de peste 4-5 zile este important, deoarece terapia antimicrobiană specifică poate fi utilă, ca în cazul giardiei. În plus, la pacienţii cu frotiuri şi culturi din scaun negative, endoscopia va permite un diagnostic de boală neinfecţioasă (ex. o colită ulceroasă sau maladia Crohn).

TRATAMENT: PRINCIPII GENERALE ALE TERAPIEI REPLEŢIEI DE ELECTROLIŢI

Fluidele intravenoase

Toate bolile diareice acute răspund la o terapie de repleţie a fluidelor, similară. Diareea infecţioasă voluminoasă la adult determină acelaşi tip de pierderi fecale de electroliţi. Pierderile de electroliţi diferă oarecum la diareea la copii mici prin aceea că concentraţiile medii de sodiu şi clor sunt cu 15-20 mEq/l mai mici decât cele de la adulţi . Sodiul şi clorurile în scaun pot avea concentraţii încă şi mai mici în diareile virale, în care rareori apar pierderi masive de fluide.

Pierderile fluide din diareile masive pot fi corectate rapid prin perfuzia iv. a unor cantităţi de fluide ce egalează aproximativ pe cele pierdute. Soluţia Ringer lactat este disponibilă imediat şi dă rezultate uniform bune. La pacienţii hipotensivi, perfuzia trebuie să fie rapidă la început, la o rată până la 100 ml/min. până ce se restabileşte un puls radial puternic. Rata administrării poate fi apoi scăzută până ce se normalizează turgorul cutanat.

Ritmul şi volumul administrării în continuare pot fi ghidate de aspectul clinic al pacientului, inclusiv a semnelor vitale, aspectul venelor jugulare, şi turgorul cutanat. Doar aspectul clinic permite o măsură adecvată pentru înlocuirea fluidelor pierdute, în majoritatea bolilor diareice acute. Dacă fluidele iv sunt administrate în cantităţi adecvate pe parcursul bolilor diareice, virtual fiecare pacient cu diaree produsă de bacteriile toxigene se vor remite complet. Complicaţiile (ex. insuficienţa renală acută, secundară hipotensiunii) sunt deosebit de rare dacă sunt respectate aceste principii terapeutice.

Fluidele orale

La majoritatea pacienţilor cu boli acute diareice, repleţia de fluide mai poate fi realizată şi prin ingestie, folosind soluţii izotone de electroliţi conţinând glucoză. Terapia orală se bazează pe principiul că glucoza facilitează absorbţia sodiului în intestinul subţire iar absorbţia sodiului, facilitată de glucoză, rămâne intactă în timpul bolilor diareice enterotoxigene. O soluţie uniform efectivă poate fi preparată prin însumarea a 20 g de glucoză, 3,5 g clorură de sodiu, 2,5 g bicarbonat de sodiu şi 1,5 g clorură de potasiu la un litru de apă (Tabelul 103-3) Astfel de fluide vor fi administrate iniţial în cantităţi mari, 250 ml la fiecare 15 minute, la adulţi, până ce observaţia clinică indică restabilirea balanţei fluide. După aceea, fluidele se administrează în cantităţi suficiente menţinerii balanţei normale; dacă se măsoară pierderile prin scaun, se va administra câte 1,5 litri de soluţie glucoză - electroliţi pentru fiecare litru de scaun. Regimul de administrare orală a fluidelor nu scade volumul lichidelor pierdute intestinal dar facilitează absorbţia unei cantităţi adecvate de fluide ce contrabalansează secreţia de fluide induse de toxine.

Deoarece pierderile de fluide sunt similare în conţinut, în bolile diareice produse de alţi patogeni intestinali, pacienţii cu depleţie fluidă produsă de agenţii invazivi (ex. rotavirus, *Salmonella*) răspund de asemenea bine la terapia cu sol. de glucoză -electroliţi. Cu toate că patogenia bolii diareice cauzate de rotavirus este puţin diferită de cazurile produse de bacteriile enterotoxigene, pacienţii cu infecţie cu rotavirus răspund bine la repleţia orală cu glucoză şi electroliţi.

Terapia antimicrobiană

Majoritatea diareilor infecţioase acute nu necesită terapie antibiotică (vezi tabelul 103 - 2). Dintre diareile bacteriene noninvazive, doar în holeră antibioticele reduc dramatic

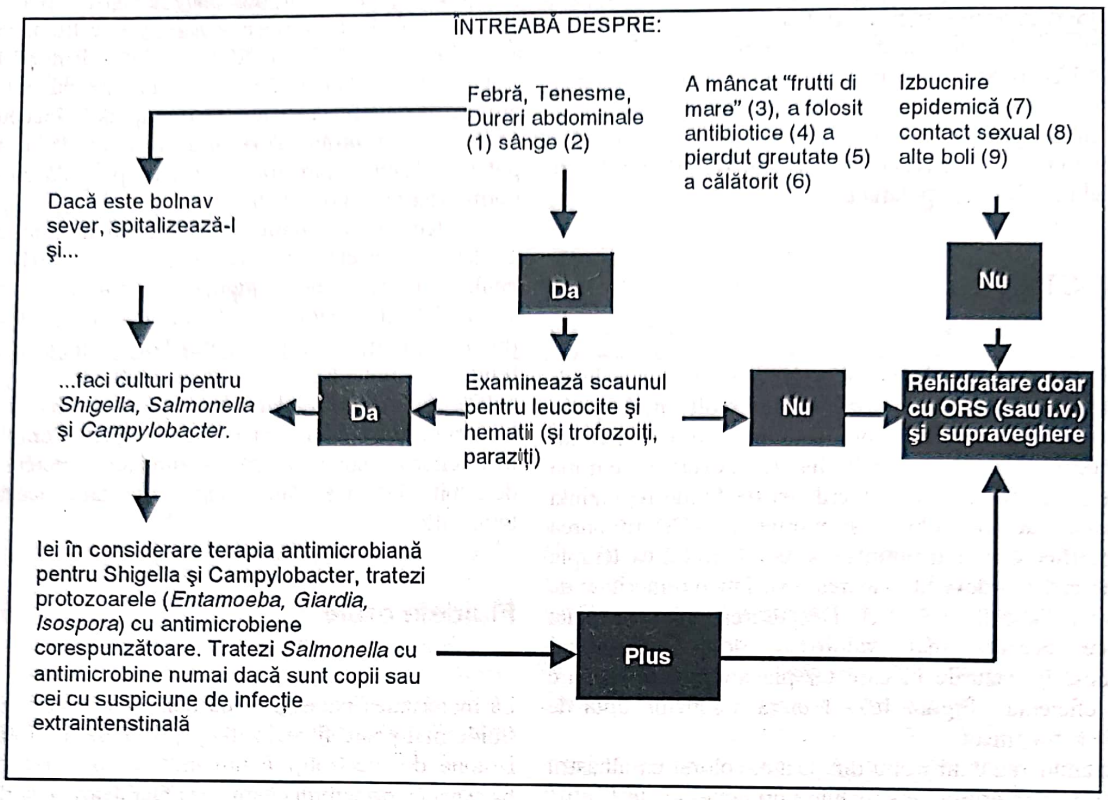


Figura 103 -1

Conduita de diagnostic şi tratament în diareea acută infecțioasă.
1) Dacă o durere abdominală neexplicată şi febră sugerează un sindrom tip apendicită, se fac culturi pentru *Yersinia enterocolitica.*
2) Diareea sanghinolentă, în absența leucocitelor în fecale, sugerează *Escherichia coli* enterohemoragic sau amebiază (leucocitele sunt distruse de către parazit).
3) Ingestia de creveți sau moluşte inadecvat pregătite termic obligă la cercetarea infecției cu Vibrio sau virusului Norwalk.
4) Antibioticele trebuiesc stopate şi se va cerceta *Clostridium difficile.*
5) Persistența diareei (10 zile) cu pierdere ponderală trebuie să ia în considerare o infecție cu giardia sau *Criptosporidium* sau o boală intestinală inflamatorie.
6) Călătoriile în zone tropicale sporesc şansa de *E coli* enterotoxic (ETEC) ca şi de virusuri, protozoare (giardia, Entamoeba, *Cryptosporidium*) şi dacă sunt prezente leucocite în fecale, de patogeni bacterieni invazivi).
7) Epidemiile trebuie să orienteze către infecții cu *Stafilococul auriu, Bacillius cereus, Clostridium perfringens,* ETEC, *Vibrio , Salmonella, Campylobacter sau Shigella*
8) Sigmoidoscopia la bărbații homosexuali va distinge între proctite în ultimii 15 cm (dată de v. herpetic, gonococi, chlamydii sau infecția sifilitică) şi colită (infecții cu *Campylobacter, Shigella* sau *Cl. difficile*)
9) Pacienții imunocompromişi trebuie acceptați cu risc de infecție virală (ex. v. citomegalic, herpes simplex, rotavirus) bacteriană (ex. Salmonella, Mycobacterium avium complex) şi protozoare (ex. Cryptosporidium, Isospora, Microsporidia, Entamoeba şi Giardia).
iv = intravenos ; ORS = soluție orală de rehidratare.
(Adaptat după Guerrant RL, Shields S, Thorson SM şi col. Evaluarea şi diagnosticul unei diarei acute infecțioase. Am.J.Med. 1985; 78; 91 -98 cu permisiune).

volumul diareei. Tetraciclina oral 40 mg/kg în 4 doze timp de 48 ore este tratamentul de elecție.

Dintre bacteriile invazive ce dau diaree, un tratament antimicrobian de durată scurtă scade semnificativ durata şi severitatea shigellozelor. În America de Nord, cotrimoxazolul de 2 ori/zi timp de 5 zile este tratamentul de elecție. Din cauza frecvenței crescânde a rezistenței mediate plasmidic la antibiotice, testarea sensibilității este necesară pentru determinarea antibioticului optim în multe alte părți ale lumii.

Terapia antimicrobiană poate ajuta la scăderea duratei şi severității enteritei cu *Yersinia* şi *Campylobacter.* Eritromicina orală pare a fi preparatul de elecție pentru *Camplylobacter jejuni,* iar Cotrimoxazolul sau gentamicina iv sunt preferate în cazul *Yersiniei enterocolitica.* Antibioticele nu au nici o valoare în infecția cu *Vibrio parahemolyticus.* În enteritele necomplicate cu Salmonelle nontifoidice, antibioticele pot prelungi portajul fecal de *Salmonella.*

TABELUL 103-3 Fluid de rehidratare orală

Constituenți (g/l)	Conținut electroliți (mmol/l)
NaCl-3,5 g	Na - 90
$NaHCO_3$ - 2,5 g	Cl -80
KCl-1,5 g	K-20
Glucoză-20 g	HCO_3-30
	Glucoză -110

Tratamentul antibiotic poate fi totuşi indicat în gastroenteritele salmonelozice nontifoidice pentru a preveni bacteriemia şi complicaţiile acesteia (ex. meningite, infecţii endovasculare, ale oaselor şi articulaţiilor sau a protezelor) în anumite cazuri. Tratamentul până la defervescenţă cu o cefalosporină de generaţia a III-a sau o chinolonă este astfel indicat la pacienţi imunodeprimaţi, pacienţi cu arterioscleroză avansată, cu anemie falciformă şi cei cu proteze osoase sau vasculare.

Terapia cu antibiotice este, paradoxal, indicată pentru tratamentul diareei asociate antibioticelor (AAC). AAC se dezvoltă la 1-15% dintre pacienţii care primesc antibiotice cu spectru larg şi este cauzată de citotoxinele produse de *C. difficile* care proliferează în mucoasa colonică când flora normală este distrusă. Deşi caracterizată în general printr-o diaree uşoară, AAC poate da şi colită pseudomembranoasă potenţial letală. În toate cazurile trebuie oprit antibioticul responsabil. În cazurile moderate spre severe (cu febră) ulceraţii mucoase şi/sau pseudomembrane vancomicina (250 mg po la 6 ore x 7 zile) sau metronidazolul (500 mg la 8 ore x 7 zile) pot fi începute pe baza unei suspiciuni clinice forte, înaintea confirmării diagnosticului prin testul pentru toxine de *C difficile*. Tratamentul empiric cu aceste antibiotice va fi evitat la pacienţii cu forme uşoare de diaree, ştiind că există risc de emergenţă a unor bacterii rezistente la vancomicină.

Antibioticele scad durata şi severitatea în giardioză. La adult, metronidazolul câte 750 mg la 8 ore timp de 3 zile, şi quinacrina 300 mg/zi timp de 7 zile par să fie la fel de eficace. Amebioza intestinală acută reclamă terapia antimicrobiană. Preparatul de elecţie la adulţi este metronidazolul, 750 mg la 8 ore timp de 5 zile. Durata diareei dată de *Isospora belli* este scurtată semnificativ de administrarea de Cotrimoxazol de 2 ori/zi timp de 5 zile. Criptosporidiaza la pacienţii cu SIDA poate răspunde la tratamentul cu paromomicina de 4 ori/zi timp de 14 - 21 zile, dar nu este dovedit.

Profilaxia antimicrobiană

Antibioticele pot preveni diareea călătoriilor, o boală în general auto-limitantă cauzată, cel mai des, de către ETEC. Doxiciclina, Cotrimoxazolul şi norfloxacina sunt, fiecare, eficiente când sunt luate o dată/zi până la 3 săptămâni.

Cu toate acestea, din cauza răspunsului rapid a majorităţii pacienţilor la tratamentul precoce cu oricare dintre cele 3 preparate, avantajele profilaxiei sunt, în majoritatea cazurilor, depăşite de riscurile lor potenţiale (reacţii adverse).

Terapia simptomatică

Terapia adjuvantă simptomatică nu este esenţială dar poate conferi un grad modest de uşurare a simptomatologiei în diareile infecţioase acute asociate cu dureri abdominale colicative. Subsalicilatul de bismut, 0,6 g la 6 ore poate calma durerile în diareea călătorilor. Agenţii care scad motilitatea intestinală (ex. (codeina, diphenoxylatul, loperamida). calmează de asemenea crampele abdominale asociate cu multe afecţiuni diareice dar sunt potenţial hazardate din cauză că pot mări severitatea bolii în shigelloze, prototipul diareei invazive bacteriene.

BIBLIOGRAFIE

Greenough WB: Cholera. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 1652-1654.

Guerrant RL: Enteric *Escherichia coli* infections. Idem, pp 1554-1557.

Guerrant RL: Principles and syndromes of enteric infections. *In* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 945-962.

104

Infecţii ce afectează oasele şi articulaţiile

ARTRITELE

La adulţi, aproape toate cazurile de artrite infecţioase pe articulaţii normale sunt hematogene. Rareori, traumatisme intraarticulare duc la artrite supurate.

Artritele pot rezulta din infecţia articulaţiei cu bacterii, virusuri, mycobacterii şi fungi. În plus, unele virusuri ca v. hepatitei B pot da poliartrite prin depuneri de complexe imune. Tot mecanismele imune stau la baza şi a unor sindroame articulare întâlnite după diaree cu *Salmonella*, *Shigella* şi *Yersinia;* majoritatea persoanelor cu sindrom artritic postdizenteric posedă antigenul leucocitelor HLA B-27 (vezi Cap.86)

Artritele acute

O boală articulară cronică, în special artrita reumatică, predispune la artrite septice. Mulţi pacienţi cu artrită septică au un istoric de traumatism articular anterior instalării simptomelor de infecţie. Este de presupus că în timpul unei bacteriemii tranzitorii şi necunoscute, rupturi de capilare permit germenilor să se cuibărească în sinoviala traumatizată şi sângerândă sau în exsudatul articular, ceea ce va iniţia infecţia locală.

Microbiologia artritelor acute infecţioase (Tabelul 104 -1)

Staphylococcus aureus este cauza cea mai frecventă a artritelor septice. Pacienţii cu afecţiuni articulare de fond şi toxicomanii iv. sunt la cel mai mare risc pentru infecţia cu acest germen. *Pseudomonas aeruginosa* este o altă cauză importantă de artrite septice la toxicomanii iv.

Alţi bacili gram-negativi sunt cauze rare de artrite septice şi sunt văzute în primul rând la pacienţi în vârstă, debilitaţi, cu artrite cronice. La adulţi sub 30 ani *Neisseria gonorrhoeae* este patogenul cel mai probabil. Tulpinile de gonococ, izolate de la cazurile cu infecţie diseminată (DG1) cu artrită sunt în general rezistente la acţiunea bactericidă a serului normal.

Tabloul clinic

Simptomele de artrită septică apar în general cu puţine zile înaintea prezentării la medic. Febra este obişnuită, pot apare frisoane. Genunchiul este articulaţia cel mai des afectată şi este de obicei umflat şi dureros. Prezenţa fluidului este demonstrată în majoritatea articulaţiilor infectate şi este evidentă limitarea mişcărilor. În unele cazuri, totuşi, mai ales la pacienţii cu artrită reumatoidă de fond sub corticosteroizi, semnele fizice de infecţie pot fi discrete. La aceşti pacienţi infecţia suprapusă poate fi dificil de deosebit de o reactivare a bolii de fond. Afectarea simetrică a mai multor articulaţii este orientativă către o reactivare a bolii reumatoide. Aproximativ 10% din cazurile de artrită septică interesează totuşi mai mult de o articulaţie.

Diagnosticul diferenţial al artritei infecţioase mono sau oligoarticulare

Depunerea de cristale (acid uric în gută, pirofosfat de calciu în pseudogută), artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi boala degenerativă a articulaţiilor pot de asemenea dă o monoartrită acută.

TABELUL 104-1 Artrite acute infecţioase

	Agentul etiologic	Caracteristici
Bacterian	*Staphylococcus aureus*	Cel mai frecvent; obişnuit monoarticular, afectează articulaţiile mari
	Neisseria gonorrhoeae	Mai ales la tineri, activi sexual; de obicei debut pluriarticular; asociază deseori leziuni cutanate
	Pseudomonas aeruginosa	De departe afectează doar toxicomanii iv. Deseori afectează articulaţia sternoclaviculară
Viral	Hepatita B, rubeolă, oreion, parvovirus	Obişnuit poliarticular, cu exsudat minim articular, leucograma normală

Radiografiile pot evidenţia o osteoartrită, tofi gutoşi sau densificări lineare de chondrocalcinoză, caracteristice pseudogutei. Toate articulaţiile roşii, calde şi sensibile trebuie puncţionate şi aspirate. Lichidul sinovial va fi însămânţat aerob şi anaerob. Se va examina un frotiu gram; se va examina un preparat umed în microscopie polarizată pentru evidenţierea prezenţei cristalelor. Numărătoarea de leucocite şi cercetarea biochimică a lichidului au valoare limitată pentru diagnosticul diferenţial al unei artrite suspect septice. Ca regulă generală, un număr de leucocite mai mare de 100.000 / µl în lichidul sinovial sugerează totuşi fie o infecţie fie o boală indusă de cristale (vezi Tabelul 78-3) Hemoculturile sunt indicate în toate cazurile suspecte de artrită septică.

Tratamentul unei artrite infecţioase acute

În tratamentul artritei acute septice există 2 căi majore: drenajul şi antibioticele. Prima puncţie articulară va trebui să evacueze cât mai mult lichid articular posibil. Alegerea antibioticului iniţial se va baza pe datele clinice şi pe frotiul gram. Infecţia stafilococică poate fi tratată cu penicilină semisintetică activă pe germenii secretori de penicilinaze sau cu vancomicină. Infecţia gonococică va fi tratată cu ceftriaxonă 1 g/24 h timp de 10zile. Artritele cu bacili gram negativi vor fi tratate cu un aminoglicozid asociat unui alt preparat activ cum ar fi o cefalosporină. La toxicomanii i.v. cel de al 2-lea antibiotic trebuie să fi activ şi pe *Pseudomonas aeruginosa*; astfel este indicată o penicilină cu spectru lărgit - ca mezlocilina sau o cefalosporină de generaţia a III-a ca ceftazidima. Artritele date de *S. aureus* sau de bacili gram negativi vor fi tratate cu antibiotice timp de 4-6 săptămâni. În celelalte situaţii un tratament antibiotic de 2-3 săptămâni este suficient pentru eradicarea infecţiei.

Articulaţiile septice (cu excepţia celor infectate cu gonococ) în general refac lichidul inflamator după începerea tratamentului. Aceste reacumulări trebuiesc eliminate prin puncţii evacuatorii repetate ori de câte ori este necesar. Indicaţii pentru drenaj chirurgical rămân pentru situaţiile în care, după 5 zile de tratament antibiotic şi puncţii evacuatorii repetate persistă lichid închistat intra articular sau numărul leucocitelor nu are tendinţă la scădere. Artrita septică de şold este în general drenată chirurgical din cauza dificultăţii şi riscurilor potenţiale ale puncţiilor evacuatorii repetate. Drenajul chirurgical precoce trebuie avut în vedere pentru infecţiile articulare cu bacili gram negativi şi *S. aureus*. Osteomielita este o complicaţie rară a artritelor septice netratate sau incorect tratate. În cazurile în care diagnosticul şi tratamentul sunt tardive trebuie efectuate radiografii articulare la începutul şi sfârşitul tratamentului.

Artritele poliarticulare

Artritele ce afectează mai multe articulaţii sunt rareori produse prin invazie bacteriană directă. În multe cazuri poliartritele reprezintă procese mediate imunologic. *Febra reumatică acută*, o reacţie imunmediată întârziată la infecţia cu streptococii din grupul A, se poate manifesta cu artrite asimetrice, migratorii ale genunchilor, gleznelor, coatelor şi pumnilor. Afectarea cordului, nodulii subcutanaţi sau eritemul marginal sunt prezente într-o minoritate de cazuri. Majoritatea pacienţilor au evidenţa serologică a unei infecţii streptococice recente. Antistreptolizinele O anti ADN-aze şi anticorpii antihialuronidaze sunt de obicei prezenţi. Importanţa stabilirii acestui diagnostic rezidă mai ales în necesitatea unei profilaxii prelungite împotriva infecţiei streptococice şi răspunsul clinic la tratamentul cu salicilaţi.

Infecţiile virale incluzând virusul hepatitei B, rubeolic, parvovirus şi urlian care pot fi asociate cu poliartrite. În oreion, artritele decurg prin infectarea directă a ţesuturilor articulare; în rubeolă şi hepatită B, inflamaţia articulară este secundară răspunsului imun faţă de virus. Aceste procese sunt autolimitante. Boala serului, guta poliarticulară, sarcoidoza, artrita reumatoidă şi alte boli de colagen trebuiesc avute în vedere pentru diagnosticul diferenţial. Deoarece 10% din cazurile de artrite septice pot fi poliarticulare, toate articulaţiile inflamate conţinând exsudat vor fi puncţionate pentru a exclude infecţii bacteriene.

Infecţia gonococică diseminată (vezi Cap.107) se poate manifesta cu febră, tenosinovite sau artrite interesând mai multe articulaţii şi exantem. Exantemul poate fi peteşial dar constă de obicei în câteva până la câteva duzini de pustule cu baze eritematoase. Culturile din lichidul articular sunt obişnuit negative în acest stadiu dar hemoculturile sunt deseori pozitive. Frotiul gram din pustule poate evidenţia germenul. Tratamentul este cu Ceftriaxonă 1 g. zilnic, timp de 10 zile.

Artritele cronice (Tabelul 104 - 2)

Mycobacteriile şi fungii pot produce artrite indolente, lent progresive, afectând obişnuit o articulaţie sau articulaţii învecinate cum sunt cele ale pumnului şi mâinii. Febra poate fi mică sau absentă. Culturile din lichidul articular pot fi negative. Ca regulă generală, pacienţii cu monoartrită cronică inflamatorie vor fi subiect de biopsie sinovială pentru culturi şi histologice. Granuloamele indică probabilitatea infecţiei fungice sau mycobacterine. Culturile vor confirma diagnosticul.

Artrita fungică este tratată cu amfotericină B. Artrita mycobacteriană trebuie tratată 18 luni cu cel puţin 2 antituberculoase majore, active pe tulpina în cauză. Deoarece unele tulpini de mycobacterii izolate din lichidul articular sunt nontuberculoase, poate fi necesară testarea extensivă a sensibilităţii pentru ghidarea terapiei antimicrobiene. O spirochetă, *Borrelia burgdorferi* este agentul bolii Lyme. Câteva luni, până la 2 ani, după înţepătura unei căpuşe

TABELUL 104-2 Cauzele artritelor cronice

Tuberculoze
Mycobacterii nontuberculoase
Fungi
Boala Lyme (oligoarticulară)

și exprimarea leziunii cutanate caracteristice de erithema. Ixodide chronicum migrans, unii pacienți dezvoltă o artrită intermitentă ce afectează una sau mai multe articulații - obișnuit genunchi. Această artrită cronică poate duce la distrucția articulației, dar febra nu este obișnuită. Tratamentul cu Ceftriaxonă iv 2 g/zi timp de 14-21 zile va opri progresia bolii în majoritatea cazurilor (vezi Cap.95).

Bursitele septice

Bursita septică este întotdeauna dată de *Staphylococcus aureus* și afectează bursele olecraniană sau prepatelară. În majoritatea cazurilor, în istoric există un element de iritare sau infecție a pielii locale, înaintea debutului simptomelor. La examinare, pielea ce acoperă bursa este roșie, de multe ori se descuamează. Bursa are o consistență moale și poate trăda prezența lichidului la examinare atentă. Puncția evacuatorie și tratamentul antibiotic sunt în general eficiente (antistafilococice). Rareori este necesară o terapie mai lungă (4 săptămâni).

OSTEOMIELITELE

Infecțiile osului survin fie ca rezultat al diseminării hematogene, fie prin extensia unei infecții locale.

Osteomielitele hematogene (Tab. 104 - 3)

Această infecție survine mai frecvent la oasele lungi și în corpii vertebrali. Vârsta maximă a incidenței aparține copilăriei și vârstei a 3-a. Persoanele predispuse la osteomielite hematogene includ toxicomanii iv. - care riscă infecții cu *S. aureus* și *P. aeruginosa* și pacienții cu hemoglobinopatii, la care salmonellele nontifoidice infectează frecvent zone infarctizate ale osului. Recent, *Staphylococcus epidermidis* s-a impus ca un patogen nosocomial important printre pacienții cu catetere intravenoase infectate. Ca și pacienții cu artrite septice, cei cu osteomielite hematogene au deseori, în istoric, traumatisme antecedente simptomelor de infecție, sugerând că țesutul traumatizat a fost însămânțat de o bacteriemie tranzitorie nerecunoscută.

Pacienții cu osteomielită acută hematogenă prezintă în general durere acut instalată, sensibilitate și febră; de asemenea poate exista tumefacția țesuturilor moi peste osul afectat. În majoritatea cazurilor examenul fizic deosebește osteomielita acută de artrita septică, deoarece în osteomielită regiunea articulară este respectată. În primele două săptămâni de evoluție, radiografiile pot fi negative sau arată modificări doar ale părților moi; scintigrafia cu tehnețium sau gallium este pozitivă aproape întotdeauna, dar cea cu tehnețium poate fi pozitivă în toate situațiile de permeabilitate vasculară crescută sau de formare accentuată de os de orice etiologie. Examenul RMN poate demonstra eroziunea osoasă înainte de a deveni evidențiată pe radiografie. După 2 săptămâni de

TABELUL 104-3 Artrite acute infecțioase

Factorul	Germenii probabili
Toxicomanii iv.	*Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa*
Catetere intravenoase	*Staphylococcus aureus* *Staphilococcus epidermidis* *Candida spp*

Infecție, radiografiile plane arată în general unele anomalii și osteomielitele netratate pot produce arii de eroziune și tumefacție periostală urmate de creșterea depunerii de os (scleroză). VSH este în general accelerată și apare leucocitoză.

Un pacient cu dureri de spate și febră trebuie căutat de o afecțiune serioasă până ce se dovedește altceva. La pacientul cu osteomielită vertebrală spasmul mușchilor paravertebrali este obișnuit, dar nespecific. Sensibilitatea în punct fix la percuția vertebrală sugerează prezența unei infecții locale. O anamneză bună, ca si un examen neurologic atent sunt esențiale. Disfuncții ale intestinului sau vezicii urinare, tulburări motorii sau sensitive în membrele inferioare, sugerează posibilitatea interesării măduvei spinării prin intermediul unui abces epidural, cu sau fără osteomielită. Abcesul epidural acut spinal este o *urgență chirurgicală*. Diagnosticul trebuie precizat înainte să apară semnele neurologice (vezi Cap. 121). Demonstrarea unui abces epidural obligă la decompresiune promptă chirurgicală pentru a evita sechelele neurologice dezastruoase. RMN oferă o definiție excelentă a abceselor epidurale și paravertebrale și reprezintă mijlocul de diagnostic de elecție când este disponibil. Ca alternativă, mielografia de urgență poate confirma diagnosticul.

Deși majoritatea cazurilor de osteomielite hematogene au un tablou clinic acut, unele cazuri - mai ales cele ce interesează corpii vertebrali la toxicomanii iv. - pot avea o evoluție indolentă. Acești pacienți pot avea o boală de durată peste 1 an, caracterizată prin durere și febră mică. Radiografiile sunt pozitive dar arată numai prăbușirea unui corp vertebral. Aceasta se întâmplă des în infecțiile cu *P aeruginosa*, dar și infecțiile cu *Candida spp.* sau cu *S. aureus* pot evolua, rar, în același fel.

Hemoculturile sunt pozitive în aproape jumătate din cazurile de osteomielite acute. Pacienților cu osteomielită acută trebuie să li se facă puncție bioptică și culturi din os - cu excepția cazului când hemoculturile sunt deja pozitive și cunoscute. Tratamentul antibiotic va trebui continuat 4-6 săptămâni, folosind preparate active pe patogenul în cauză.

Osteomielite secundare extensiei locale a unei infecții

O infecție locală predispune la osteomielite în mai multe situații majore (Tabel 104 - 4). În primul rând apar după operații sau traumatisme, când infecția locală ajunge la osul traumatizat. În infecțiile postoperatorii predomină stafilococii și bacilii gram negativi. În general există semne de infecție a plăgii cu eritem, tumefacție, sensibilitate locală accentuată și drenaj.

TABELUL 104-4 Osteomielite secundare extensiei din vecinătate

Situaţia	Microorganismele probabile
Operaţii, traumatisme	*Staphylococcus aureus*, bacili gram negativi
Muşcături (Câini, pisici)	*Pasteurella multocita*
Muşcături umane	Anaerobi sensibili la Penicilină
Infecţii periodontale	Anaerobi sensibili la Penicilină
Ulcere cutante	Floră mixtă aerobă şi anaerobă

Traumatisme deseori asociate osteomielitelor sunt muşcăturile - animale sau umane. Muşcăturile umane, dacă sunt suficient de profunde, pot da osteomielite cu germeni anaerobi din gură . Muşcăturile de pisică sunt celebre pentru dezvoltarea de osteomielite deoarece colţii lungi şi ascuţiţi ai pisicii penetrează deseori periostul. În aceste situaţii germenul obişnuit este *Pasteurella multocida*; este indicat un tratament de 4-6 săptămâni cu Penicilina G 10 mil ui/zi.

Relaţia intimă dintre dinte şi ţesutul periodontal cu osul maxilar sau mandibular poate predispune la osteomielite secundare unei infecţii locale. Debridarea ţesutului necrotic şi penicilina constituie tratamentul de elecţie, deoarece germenii cei mai obişnuiţi în aceste situaţii sunt anaerobi, sensibili la penicilină.

A treia situaţie în care infecţia locală predispune la osteomielite este aceea a unui ulcer sau escare infectate. Escarele sacrate sau trochanteriene pot eroda osul şi produce o osteomielită (vezi capitolul 101) dată de o floră mixtă conţinând germeni anaerobi.

Pacienţii cu diabet zaharat dezvoltă deseori ulcere ale picioarelor şi degetelor cu dezvoltarea eventuală de osteomielite. În aceste infecţii sunt de obicei implicaţi anaerobi, streptococi, stafilococi, şi bacili gram negativi (vezi Cap. 101) Tratamentul presupune debridarea (deseori amputaţie în cazurile la diabetici) şi antibiotice active pe germenii respectivi.

Osteomielita cronică

Osteomielita netratată sau incorect tratată duce la necroză vasculară a osului cu formare de insule de os nevascularizat şi infectat, numite sechestre. Pacienţii cu osteomielită cronică pot tolera propria infecţie relativ bine, cu episoade active intermitente manifestate prin durere locală şi apariţia drenajului spontan a unui material printr-o fistulă. Unii pacienţi au tolerat osteomielite cronice zeci de ani. În aceste cazuri este obişnuită anemia cronică normocromă normocitară şi, rar, se poate complica cu amiloidoză sau osteosarcom.

S. aureus este responsabil de marea majoritate a osteomielitelor cronice excepţia majoră este la pacienţii cu anemie falciformă la care infecţia cronică a oaselor lungi poate fi produsă de salmonelle nontifoidice.

Culturile de pe traiectul de fistulă nu reflectă cu certitudine germenul implicat în infecţie. Diagnosticul şi tratamentul presupun debridarea chirurgicală a materiei necrotice urmată de administrarea îndelungată de antibiotice active pe germenul identificat în materialul excizat operator.

Mycobacteriile, mai ales *M. tuberculosis* pot produce osteomielite cronice. Partea anterioară a corpilor vertebrali este sediul cel mai frecvent al infecţiei. Diseminarea hematogenă şi limfatică sunt căile probabile de însămânţare a osului. Abcesele paravertebrale (deseori denumite abcese reci din cauza absenţei semnelor de inflamaţie acută) pot complica infecţia. Diagnosticul este uzual confirmat prin examen histologic şi culturi din materialul biopsic. Tratamentul cu preparate antituberculoase este, de obicei, curativ.

BIBLIOGRAFIE

Baker DG, Shumacher HR: Acute monoarthritis. N Engl J Med 1995; 329:1013-20.

Brause BD: Osteomyelitis. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996; pp 2689-2693.

Goldenberg DL, Reed JI: Bacterial arthritis. N Engl J Med .1985; 312: 764-770.

105

Infecţiile tractului urinar

Uretra, vezica, rinichii şi prostata sunt toate susceptibile de infecţie. Majoritatea infecţiilor tractului urinar (UTI$_s$ 0 produc simptome locale, deşi manifestările clinice nu orientează întotdeauna asupra sediului infecţiei. În plus, criteriile folosite de diferite laboratoare clinice pentru confirmarea infecţiei tractului urinar, sunt diferite. Acest capitol va încerca sa simplifice conduita clinică şi de laborator pentru diagnosticul şi tratamentul UTIs. Infecţiile asociate cateterelor urinare à demeurre sunt discutate la capitolul 106.

URETRITA

Uretrita este o infecţie predominantă la persoanele active sexual, mai ales bărbaţi. Simptomele sunt durerea şi senzaţia de arsură uretrală în micţiune şi de obicei există ceva secreţii la nivelul meatului urinar. Uretrita poate fi la origine gonococică. Totuşi uretritele nongonococice (NGU) sunt azi mult mai frecvente în America de Nord. NGU pot fi date de *Chlamlydia trachomatis* sau *Ureaplasma urealyticum* şi, mai rar, de *Trichomonas vaginalis* sau de virusul herpetic. Diagnosticul şi tratamentul uretritei este dezbătut în Cap. 107.

CISTITA ŞI PIELONEFRITA

Epidemiologie

Infecţia bacteriană a vezicii (cistita) sau rinichilor (pielonefrita) sunt mai frecvente la femei şi incidenţa infecţiilor creşte cu vârsta. Factorii predispozanţi pentru UTIs includ cateterizările, cistoscopia, sarcina şi diabetul zaharat.

Patogeneza

Deşi unele infecţii ale rinichiului pot apare ca rezultat al diseminării hematogene, majoritatea UTIs sunt infecţii ascendente având poartă de intrare uretrală. Majoritatea germenilor responsabili pentru UTI comunitare (contractate extraspitalicesc) sunt parte a florei intestinale normale a pacientului. *Escherichia coli* este cel mai frecvent izolat, iar la femei colonizarea vaginei şi mucoasei periuretrale pot preceda infecţia tractului urinar. Cel mai des implicate în UTI sunt bacteriile capabile să adere la celulele mucoasei. Incidenţa mai mică a UTI la bărbaţi poate ţine de caracteristicile uretrei (mai lungă şi mai protejată). Bacteriile mobile pot înota contracurent şi refluxul urinar vezico-ureteral poate predispune la apariţia infecţiei şi renal. Anomaliile congenitale sau obstrucţia fluxului urinar la orice nivel predispun de asemeni la infecţie.

Tabloul clinic

Durerea suprapubiană, disconfortul sau usturimea la micţiune ca şi micţiunile frecvente sunt simptome obişnuite ale infecţiilor tractului urinar. Durerea în spate sau în flanc sau apariţia febrei sugerează că infecţia nu se mai limitează la vezică (cistită) dar a afectat rinichii (pielonefrită) sau prostata. Totuşi, de multe ori, tabloul clinic nu permite deosebirea între cistita simplă şi pielonefrită.

Aproximativ jumătate din infecţiile clinic manifeste ca fiind doar vezicale, pot fi demonstrate doar prin investigaţii suplimentare şi tehnici speciale că afectează în realitate şi rinichii. Vârstnicii şi pacienţii debilitaţi cu infecţii urinare pot avea doar manifestări de boală generală - febra, alterarea stării mentale sau hipotensiune, fără semne specifice urinare.

Diagnosticul de laborator al infecţiilor tractului urinar

Analiza unui eşantion din mijlocul jetului de urină obţinut de la pacienţii cu infecţie la nivelul vezicii sau rinichilor , va arăta prezentă de leucocite şi posibil şi de hematii şi creşterea moderată a nivelului de proteine. Prezenţa unui număr mare de leucocite (piurie) într-un eşantion din mijlocul jetului de urină indică probabilitatea unei infecţii de tract urinar. Totuşi, deoarece majoritatea laboratoarelor măsoară leucocitele examinând sedimentul după centrifugarea eşantionului de urină şi deoarece numărul leucocitelor în urină variază în funcţie de gradul de concentrare a urinei, quantificarea unei piurii nu este precisă. Ca regulă generală, între 5-10 leucocite pe un câmp cu obiectiv puternic pe sediment nu este normal. Se va resuspenda sedimentul cu blândeţe, folosind o pipetă Pasteur astfel ca să nu se distrugă cilindrii. Prezenţa

cilindrilor leucocitari într-o urină infectată indică existenţa pielonefritei.

Bacteriile pot fi văzute în sedimentul urinar şi pot fi uşor identificate prin coloraţia gram.

În prezent, majoritatea laboratoarelor consideră ca indicator de infecţie doar un număr de peste 10^5 unităţi formatoare de colonii /ml în cultură. Studii recente indică faptul că UTI pot fi produse şi de un număr mai mic de bacterii. Un factor de risc de eroare în interpretarea rezultatelor uroculturii este acela că păstrarea eşantionului de urină la temperatura camerei mai multe ore înainte de însămânţare permite multiplicarea bacteriilor, ceea ce va duce la creşterea rezultatelor calculului nr. de bacterii. Din acest motiv, proba de urină pentru cultivare nu va fi recoltată dintr-un sac colector. Probele ce nu pot fi însămânţate imediat, trebuiesc refrigerate. Testele biochimice pentru detectarea bacteriuriei nu sunt adecvate.

Tratament şi evoluţie

Majoritatea pacienţilor cu cistite sunt vindecaţi printr-o singură doză mare de antibiotic (ex. o doză de cotrimoxazol forte, sau 800 mg. norfloxacin). Cultura şi antibiograma confirmă şi diagnosticul şi dacă antibioticul este activ pe germenul izolat. Din cauza dificultăţii de a distinge pe baze clinice între cistita simplă şi infecţia mai înaltă, unii pacienţi trataţi pentru cistită cu o doză unică de antibiotic pot prezenta recăderi. Ocazional, uroculturile obţinute de la un pacient cu simptome de UTI şi piurie dau rezultate de "necrescute" sau "crescute nesemnificativ". Aceste cazuri au primit numele de "sindrom uretral". Bacteriile în număr mic (în jurul a 100/ml urină) pot produce astfel de infecţii ale tractului urinar În alte cazuri sindromul uretral poate fi cauzat de *Chlamydia* sau de *Ureaplasma*, care nu vor creşte pe mediile de cultură. Astfel dacă un pacient cu sindrom uretral a răspuns la antibiotice, tratamentul trebuie oprit; altfel, dacă simptomele şi piuria persistă, pacientul va primi un tratament de tetraciclină 7-10 zile, activ pe *Chlamydia* şi *Ureaplasma*. Alte posibilităţi diagnostice pentru pacienţii cu simptome de tract urinar inferior şi uroculturi nesemnificative includ vaginite, infecţii cu herpes simplex şi infecţia gonococică (nici *Neisseria gonorrhoeae* nu creşte pe mediile de rutină folosite pentru uroculturi). Astfel, la paciente active sexual, examinarea genitală şi culturile pentru gonogoci, pot fi indicate în astfel de situaţii. Bărbaţii cu disconfort uretral şi secreţii uretrale vor fi cercetaţi pentru uretrite (vezi cap.107). Bărbaţii cu dureri suprapubiene, polakiurie şi micţiuni imperioase vor fi căutaţi pentru cistite, cum s-a discutat mai devreme.

Prezenţa febrei sugerează că infecţia este mai înaltă decât vezicală. Pacienţii tineri cu UTI febrili, pe fond sănătos, pot fi trataţi ambulator cu cotrimoxazol timp de 2 săptămâni, dacă (1) nu exprimă suferinţa toxică (2) au acasă prieteni sau familie, (3) au provizii suficiente pentru întreţinere şi (4) nu au elemente cu risc de complicaţii cu diabet zaharat, istoric de litiază renală, de boli obstructive ale tractului urinar, sau anemie falciformă. La pacienţii spitalizaţi pentru pielonefrite, frotiul Gram din urină va ghida terapia iniţială .Infecţia cu bacili gram negativi poate fi tratată iniţial cu aminoglicozid plus ampicilină sau o cefalosporină. Aminoglicoziul va fi oprit imediat dacă antibiograma indică că nu este esenţial. Găsirea de coci gram pozitivi în lanţuri sugerează că este vorba de enterococi. Această infecţie va fi tratată, cel puţin iniţial, cu ampicilină plus un aminoglicozid. Coci gram pozitivi în ciorchini sugerează stafilococi. La femei, altfel sănătoase, agentul probabil va fi în acest caz *Staphylococcus saprophiticus*, sensibil la majoritatea antibioticelor folosite în tratamentul UTI. La pacienţii vârstnici *Staphylococcus aureus* va fi avut în vedere şi această infecţie poate fi tratată cu o penicilina rezistentă la penicilinază cum este nafcilina. Cocii gram pozitivi în urină pot reprezenta un caz de endocardită cu embolii septice renale.

Terapia va fi simplificată dacă se cunoaşte sensibilitatea. Repetarea uroculturii după 2 zile de tratament eficient va arăta sterilizarea sau scăderea marcată a numărului de bacterii urinare. Dacă pacientul nu are semne de ameliorare după 2-3 zile de tratament sau dacă pacientul are tablou clinic de sepsis sau a fost febril o perioadă mai mare de 7 zile se va suspecta o complicaţie. În aceste cazuri se vor căuta abcese nefretice sau perinefretice, obstrucţia prin calculi sau adenom de prostată. Radiografia abdominală poate rareori evidenţia calculi radioopaci, doar ecografia este o bună procedură de pornire în aceste situaţii. Aceasta va decela, în general, obstrucţii şi colecţii purulente ca şi calculi cu diametru peste 3 mm. Obstrucţia trebuie îndepărtată şi abcesele drenate pentru a se obţine vindecarea. Drenajul percutan sub ghidaj CT scan va fi procedura de elecţie ori de câte ori este posibil.

Toţi pacienţii cu UTI vor repeta uroculturile după 1-2 săptămâni de la încetarea tratamentului pentru depistarea recăderilor. În caz de recădere, pacientul trebuie că are pielonefrită, prostatită sau o anomalie organică ori neurologică a tractului urinar. Dacă un tratament antibiotic de 6 săptămâni cu preparate active pe germenul izolat, nu reuşeşte eradicarea infecţiei, va fi investigată posibilitatea unor anomalii structurale sau a unei infecţii prostatice. La toţi bărbaţii cu UTI se va face investigarea urologică (cu excepţia cazurilor de uretrită) din cauza frecvenţei înalte a leziunilor anatomice corectabile la această populaţie.

Unele femei au episoade frecvente de UTI cu diferiţi germeni. În unele cazuri aceste reinfecţii sunt corelate cu activitatea sexuală. Golirea promptă şi o singură doză de antibiotic activ-ca cefalexină, imediat după contactul sexual poate scade rata reinfecţiilor la aceste femei. La alte femei, la care nu se poate depista nici un factor precipitant şi infecţiile sunt frecvente, profilaxia cu o jumătate de tabletă de cotrimoxazol în fiecare seară poate fi eficientă.

Rareori uroculturile sunt pozitive în absenţa simptomelor. Dacă proba a fost corect recoltată şi repetarea culturii evidenţiază acelaşi germen, aceasta poartă numele de "bacteriurie asimptomatică". Această stare este observată în general la bătrâni sau persoane de vârstă medie şi în absenţa unor anomalii structurale ale tractului urinar şi a diabetului zaharat, pot să nu necesite tratament. Bacteriuria asimptomatică din cursul sarcinii va fi tratată din cauza riscului mare de pielonefrite în aceste situaţii.

Apariţia piuriei în absenţa unor uroculturi pozitive ($<10^2$ colonii/ml.) poate fi denumită "piurie sterilă". Dacă aceasta survine la pacienţi cu semne de infecţie urinară joasă vor fi avute în vedere infecţii cu *Chlamydia* sau gonococ, vaginită sau infecţie herpetică. În absenţa simptomelor de tract urinar inferior, piuria sterilă poate fi întâlnită la pacienţii

cu nefrite intensitățile de cauze multiple sau cu tuberculoză urinară. Pacienții cu tuberculoză renală au deseori nicturie și poliurie.

Mai mult de jumătate din pacienții masculi au, de asemenea, afectarea tractului genital, cel mai des epididimite. Diagnosticul poate fi făcut prin biopsia masei genitale - când este prezentă - și prin trei uroculturi de dimineață pentru mycobacterii.

PROSTATITA

Deși fluidul prostatic are proprietăți antibacteriene, prostata poate fi infectată, de obicei prin invazie directă din uretră. Simptomele de UTI, durerea dorsală sau perineală, și febra sunt obișnuite. Unii pacienți simt durere la ejaculare. Examinarea rectală relevă de obicei o prostată sensibilă. Pacienții cu prostatită acută au în general un sediment urinar patologic și uroculturi pozitive, de obicei cu bacili gram negativi.

Prostatita acută poate fi gonococică dar mult mai des este cu bacili gram negativi. Tratamentul este orientat pe germenul vizualizat pe frotiul gram din urină și este de obicei eficient. Prostatita cronică poate fi asimptomatică și va fi suspectată la bărbații cu UTIs recurente Sedimentul urinar poate fi relativ benign la pacienții cu prostatită cronică. În această situație se va proceda la examinarea comparativă a probelor de urină de la începutul jetului, de la mijlocul jetului, a excreției obținute prin masajul de prostată și urina de după masaj.

Creșterea numărului de bacterii în urină de peste 10 ori în secreția prostatică și urina de după masaj față de urina de început și mijloc de jet este semnificativă pentru diagnostic. Tratamentul prostatitei cronice este îngreunat de penetrația redusă în prostată a majorității antibioticelor. Tratamentul de lungă durată (4 - 12 săptămâni) cu cotrimoxazole a vindecat aproximativ o treime din pacienți și a prevenit recăderi clinic manifeste în altă treime.

Ciprofloxacina este de asemenea activă în aceste cazuri.

BIBLIOGRAFIE

Kunin CM: Urinary tract infections and pyelonephritis. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 602-605.

Komaroff AL: Acute dysuria in women. N Engl J Med 1984; 310: 368-374.

106

Infecţii nosocomiale

O infecţie nosocomială, sau intraspitalicească, este o infecţie absentă la internare şi care apare la peste 72 ore după aceea. În SUA un pacient spitalizat are 5-10% şanse de a dezvolta o infecţie nosocomială. Aceste infecţii determină o morbiditate şi mortalitate semnificative (aproximativ 1% din aceste îmbolnăviri sunt letale şi încă 4 % contribuie la deces) şi sporesc costurile de îngrijire cu aproape 10 miliarde dolari anual.

Numeroşi factori se asociază cu un risc crescut pentru contractarea acestor infecţii. Aceştia sunt categoria ce nu poate fi evitată printr-o bună practică medicală (vârsta şi severitatea bolilor de bază) şi alţii care pot fi controlaţi printr-un management atent al pacientului - ca durata spitalizării, folosirea neadecvată a antibioticelor cu spectru larg, folosirea sondelor à demeurre şi scăpări ale personalului de îngrijire în respectarea regulilor şi ţinutei de lucru (mai ales spălarea mâinilor).

CONDUITA FAŢĂ DE UN PACIENT SPITALIZAT CU O INFECŢIE SUSPECT NOSOCOMIALĂ

Primul indiciu al prezenţei unei infecţii nosocomiale este deseori, creşterea temperaturii. Singurul semn de infecţie, mai ales la bătrâni, poate fi o deteriorare a stării mentale (Tabelul 106-1) Unii pacienţi cu infecţii serioase nu dezvoltă febră iniţial, devenind însă tahicardici sau confuzi fără explicaţie aparentă. Analiza gazelor din sângele arterial poate evidenţia la început o alcaloză respiratorie, urmată de acidoză metabolică datorată creşterii nivelului de lactat. Conţinutul arterial de oxigen poate fi normal sau scăzut.

În evaluarea unui pacient pentru o febră nouă (Tabelul 106-2) sau o infecţie posibilă nosocomială, medicul trebuie mai întâi să aprecieze stabilitatea stării pacientului. Hipotensiunea, tahipneea sau semne noi, obligă la o evaluare şi tratament rapide. Trebuie revizuită lista problemelor pacientului; medicul trebuie să stabilească dacă pacientul a fost supus recent unei intervenţii cu risc de infecţie (ex. o sondare) şi medicul va conduce anamneza pentru depistarea cauzei posibile de febră.

Deseori pacientul are acuze specifice care permit identificarea sursei febrei. Trebuie examinată pielea cu atenţie. Exantemele maculopapuloase acompaniază deseori febrele medicamentoase; ectimia gangrenosum poate fi un semn de sepsis cu bacili gram negativi (vezi cap.96) Plăgile operatorii vor fi examinate în vederea depistării infecţiei. La bolnavii debilitaţi, escarele de decubit se pot infecta şi produce febră. Abcesele de la aceste nivele pot fi acoperite de membrane necrotice astfel că este necesară explorarea cu degetul înmănuşat sau cu acul pentru a identifica focarele purulente. Pacienţii cu multiple infecţii i.m. pot face febră din cauza dezvoltării unor abcese sterile la locurile injecţiilor. Cefaleea şi sensibilitatea sinuzală sunt prezente la pacienţii cu sinuzite - problemă ce se poate ridica la pacienţii după intubare nasogastrică sau nasotraheală. Redoarea cefei poate fi semn de meningită nosocomială, deşi poate lipsi în unele cazuri, mai ales după traumatisme craniene sau intervenţii neurochirurgicale. Mai mult redoarea cefei este deseori văzută la bătrânii demenţi fără infecţii ale SNC. Medicul trebuie să examineze nasul şi orofaringele şi va cerceta existenţa unor simptome de infecţie virală respiratorie. Acestea se efectuează în spital. O frecătură pleurală poate indica un tromboembolism pulmonar recent drept cauză de febră; ralurile sau sindromul de condensare poate indica o pneumonie nosocomială; ralurile bazale şi chiar egofonia ca şi respiraţia suflantă pot, de asemenea, să fie datorate atelectaziei la pacienţii debilitaţi. Un nou galop S_4 sau frecătură pericardică pot fi singurele manifestări clinice ale unui infarct miocardic.

Abdomenul poate fi, de asemenea, o sursă de febră la pacientul spitalizat. Pacientul cu colită post antibiotice are , în general febră, diaree şi dureri abdominale. Pacienţii cu sonde uretrovezicale au un deosebit risc de infecţie. Aceştia trebuie să aibă un examen minuţios de prostată pentru depistarea abceselor sau sensibilităţii, şi al urinii-căutând bacterii şi leucocituria. Extremităţile trebuie examinate atent, mai ales locurile cateterilor - mai vechi sau actuale, pentru surprinderea unor flebite.

TABELUL 106-1 **Semne de infecţie la pacientul spitalizat**

Febra
Modificarea stării mentale
Tahipneea
Hipotensiunea
Oliguria
Leucocitoza

TABELUL 106-2 Cauze frecvente de febră la pacientul spitalizat

Pneumonia
Infecție de cateter
Infecția plăgilor operatorii
Infecții urinare
Medicație
Emboli pulmonari
Escare infectate

Dacă nu se găsește nici o altă cauză de febră și mai există încă un cateter pe loc, acesta trebuie scos și capătul intern va fi rostogolit pe o placă de agar pentru cultură.

Tromboflebitele venelor profunde și tromboembolia pulmonară sunt complicații cu riscuri letale ale spitalizării, a căror unică manifestare clinică poate fi febra.

Extremitățile inferioare vor fi examinate și măsurate cu atenție. Asimetria circumferinței unui picior sau gambei, inaparentă fără măsurătoare, poate fi un indiciu important pentru o tromboză în curs. O artrită indusă prin depunere de cristale este o altă sursă potențială de febră la un pacient spitalizat. Guta și pseudoguta pot fi precipitate de o infecție acută.

Lista medicației pacientului va fi revăzută pentru eventuale medicații vinovate.

În acest sens, antibioticele (mai ales penicilinele, sulfamidele și cefalosporinele) sunt printre cele mai frecvente cauze de febră medicamentoasă. Această febră medicamentoasă poate apare oricând; de obicei survine în cea de a 2-a săptămână de tratament.

Revederea unui frotiu de sânge periferic poate oferi indicii importante privind cauza febrei. Eosinofilia poate sugera o reacție medicamentoasă iar limfocitoza o infecție virală. Devierea la stânga cu neutrofile vacuolizate sugerează o infecție bacteriană. Dacă nu este aparentă nici o cauză de febră vor fi efectuate uroculturi, hemoculturi și o radioscopie pulmonară.

PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ

Deși unele pneumonii exprimate în spital survin consecutiv unei însămânțări hematogene, marea majoritate sunt consecutive aspirării conținutului orofaringian. Orofaringele pacienților spitalizați devine rapid colonizat cu bacili gram negativi aerobi și deseori cu stafilococi. Administrarea de antibiotice cu spectru larg, bolile severe de fond (ex. pneumopatia cronică) intubația traheală, vârsta avansată și spitalizarea prelungită predispun la colonizare. Sedarea, absența conștienței și alți factori care deprimă reflexele de deglutiție și de tuse plasează pacientul colonizat la riscuri mari de aspirație și dezvoltare de pneumonie nosocomială. Dezvoltarea unui nou infiltrat pulmonar la un pacient spitalizat poate reprezenta o pneumonie, o atelectazie, aspirarea de conținut gastric, o reacție medicamentoasă sau un infarct pulmonar. Dacă se suspectează o pneumonie, sunt esențiale identificarea promptă a germenului și începerea tratamentului, știind că pneumoniile nosocomiale comportă o letalitate de 20-50%. Dacă pacientul nu poate da o probă corectă de spută va trebui realizată o recoltare prin aspirație naso-traheală (vezi cap.99). Terapia antibiotică va fi ghidată de rezultatele frotiului gram din spută sau din aspiratul traheal. În aceste situații predomină bacilii gram negativi; aceste infecții vor fi tratate cu un aminoglicozid plus o penicilină cu spectru lărgit sau o cefalosporină până se va cunoaște rezultatul culturilor.

Dacă sunt prezenți ciorchini de coci gram pozitivi se va administra Vancomicină; o floră mixtă, sugestivă pentru aspirarea de anaerobi orali va beneficia de tratament cu clindamicină sau o combinație de penicilină cu un inhibitor de β-lactamaze cum este piperacilina - tazobactam. În anumite spitale sunt frecvente pneumonii nosocomiale cu *Legionella pneumofila*, iar în tratamentul inițial al acestora va fi inclusă eritromicina (*Legionella* este rareori detectabilă pe colorația Gram). Pacienții cu pneumonii nosocomiale vor mai primi terapie respiratorie constând în tapotare, drenaj postural, provocarea tusei pentru eliminarea secrețiilor.

Pacienții din secțiile ATI cu canule endotraheale prezintă un risc deosebit pentru pneumonie nosocomială. Aceștia au reflex ineficient de înghițire și deseori și depresia tusei.

Mulți sunt paralizați pentru a permite o ventilație asistată; pacientul este astfel dependent în întregime de aspirația mecanică a secrețiilor respiratorii de către personalul de îngrijire. Căile respiratorii ale acestora devin rapid colonizate cu bacterii. Epidemii de pneumonii nosocomiale au fost uneori asociate cu contaminarea tubulaturii și aparaturii folosite pentru ventilație asistată, dar infecția este deseori transmisă pe mâinile personalului de îngrijire. Nebulizatoarele de volum mare, când sunt contaminate, sunt de asemenea capabile să elibereze picături infectate cu bacterii direct în plămânii pacientului. Pacienții cu căile respiratorii superioare colonizate dar cu căile inferioare neinfectate nu trebuiesc tratați cu antibiotice în pofida culturilor pozitive din spută. Tratamentul prematur doar pentru aceste colonizări va duce la înlocuirea florei inițiale sensibile cu alți germeni rezistenți, iar întârzierea tratamentului unei pneumonii nosocomiale poate duce la moarte printr-o infecție de nestăpânit. În acest fel, medicul trebuie să știe să distingă corect colonizarea simplă de infecție. Dezvoltarea unei noi febre, leucocitoze, infiltrat pulmonar, sau deteriorarea stării respiratorii confirmată prin determinarea gazelor sangvine sugerează infecția (pneumonia). Se va efectua un frotiu gram din spută pentru a identifica germenul predominant.

Apariția în spută a fibrelor de elastină după tratarea sputei cu KOH este un indicator specific a infecției bacteriene în aceste situații (vezi cap.93).Apariția acestor fibre poate precede în realitate dezvoltarea infiltratelor la examenul Rx. Acest test detectează, totuși, mai puțin de jumătate din pneumoniile nosocomiale în secțiile ATI.

Pneumoniile nosocomiale sunt cel mai bine prevenite prin (1) evitarea unei sedări excesive, (2) asigurarea frecventă a manevrelor (tapotare, drenaj) la pacienții ce nu-și pot elimina eficient secrețiile (3) evitând folosirea nebulizatoarelor cu rezervor voluminos, (4), evitând folosirea inutilă a antibioticelor cu spectru larg sau a dozelor mari de antibiotice, (5) asigurarea curățeniei mâinilor personalului de îngrijire și (6) deconectarea pacientului de pe respiratorul mecanic cât mai repede posibil.

INFECŢIILE CORELATE CU CATETERELE INTRAVENOASE

Infecţiile legate de cateterele intravasculare pot surveni hematogen sau prin infuzarea unui material contaminat, dar marea majoritate a acestor infecţii apar prin invazia bacteriană directă în plaga de inserţie a cateterului.

Cateterele intravenoase pot produce o flebită sterilă. Anumite medicaţii ca tetraciclinele sau eritromicina, administrate iv. sunt iritante şi produc flebite cu marea probabilitate. Bacteriile ce migrează prin plaga de inserţie a cateterului pot coloniza cateterul şi produce astfel o flebită septică sau o bacteriemie fără semne de infecţie locală. Factorii asociaţi cu riscuri sporite de infecţie de cateter sunt cuprinşi în Tabelul 106-3. *Staphylococus epidermidis* şi *S. aureus* sunt germenii predominanţi în aceste situaţii, urmaţi de bacilii gram neg. enterici. Un cateter periferic (şi toate corpurile străine ce trebuie îndepărtate rapid) vor fi eliminate în caz de bacteriemie fără să fie găsit un alt focar primar de infecţie. Cateterul trebuie scos şi dacă apar febră, fără altă explicaţie plauzibilă, sau semne locale de flebită. Valoarea cultivării vârfului cateterului scos este incertă dacă nu se vor folosi tehnici semicantitative (de ex. prin rostogolirea cateterului peste o placă de geloză). În cursul evaluării unei febre instalate în spital, o venă inflamată trebuie examinată cu grijă şi, după îndepărtarea cateterului, porţiunea inflamată a venei va fi comprimată în încercarea de a exprima puroiul prin locul eliberat de cateter. Dacă puroiul poate fi exprimat sau dacă pacientul rămâne febril sau bacteriemic la o terapie antibiotică corectă, vena va trebui explorată chirurgical şi excizată dacă se regăseşte o flebită septică. Cateterele venoase centrale rămân pe loc timp mai lung decât cele periferice şi sunt astfel asociate cu un risc global mai mare de infecţie. Aceasta este adevărat mai ales dacă întreaga nutriţie parenterală se administrează pe această cale. Pacienţii hrăniţi parenteral sunt la risc foarte mare de infecţii cu *Candida* spp şi bacili gram negativi şi cu stafilococ. Puroiul la locul de inserţie sau hemoculturile pozitive fără alte surse vor indica eliminarea cateterului. În încercarea de a elimina riscul de diseminare percutană a bacteriilor la cateterul intravascular, majoritatea centrelor folosesc în prezent catetere lungi de Silastic în vena subclavie după tunelizare subcutană. Aceste catetere pot fi păstrate pe loc pe durate mai lungi cu riscuri de infecţie mai mici. Ca regulă generală bacteriemia persistentă sub terapie corectă antibiotică, bacteriemia recurentă şi fungemia cu *Candida* sau alţi fungi sunt indicaţii de eliminare a acestor catetere.

TABELUL 106-3 Factori asociaţi cu riscuri mai mari de infecţii de cateter intravenos

Insuficienţa spălării mâinilor de către personal
Cateterizări mai lungi de 72 ore
Catetere de plastic > ace de oţel
Extremităţile inferioare şi inghine > extremităţile superioare
Incizie > inserţie percutantă
Urgenţă > inserţie "la rece"
Leziuni ale pielii (ex. arsuri)
Inserţia de către medic > personalul specializat în terapia iv

TABELUL 106-4 Factori predispozanţi la infecţii urinare nosocomiale

Sonde vezicale à demeurre
Durata cateterizării
Drenajul deschis (faţă de folosirea sacilor de drenaj închis)
Întreruperea sistemului de drenaj închis
Folosirea antibioticelor cu spectru larg (Candida)

ESCARELE

Vezi Cap. 101

INFECŢIA NOSOCOMIALĂ A TRACTULUI URINAR

Infecţiile tractului urinar sunt infecţiile nosocomiale cele mai frecvente, reprezentând în jur de 15% din bacteriemiile nosocomiale. Plasarea unei sonde cu balonaş în uretra unui pacient spitalizat facilitează accesul germenilor într-un loc normal steril. Factorii care predispun la infecţie figurează în Tabelul 106-4.Patogenii cei mai frecvenţi sunt bacilii gram negativi enterici; totuşi printre pacienţii imunocompromişi şi pacienţii care primesc antibiotice cu spectru larg, specii de *Candida* sunt cauze importante de infecţie. Antibioticele profilactice, irigaţiile, acidifierea urinii şi folosirea antisepticelor nu au nici o valoare în prevenirea infecţiei în aceste situaţii. Infecţiile nosocomiale de tract urinar pot fi cel mai bine prevenite prin respectarea următoarelor recomandări:

1. Sondează doar când este necesar (monitorizarea diurezei sau incontinenţa nu sunt în general indicaţii reale pentru sondare).
2. Aminteşte-ţi că introducerile repetate (afară - înăuntru) sunt mai puţin riscante de infecţie decât sondele à demeurre. Mulţi pacienţi cu disfuncţii vezicale (de ex. cei cu scleroză multiplă) au folosit această tehnică de ani de zile fără să dezvolte infecţii urinare semnificative. 3 cateterizări zilnice folosind proceduri sterile sunt preferabile unui cateter cronic à demeurre.
3. Dacă nu poate fi evitată cateterizarea permanentă se vor respecta:

a) elimină cateterul cât mai curând posibil.
b) respectă spălatul mâinilor.
c) se va monta un sistem de drenaj închis şi neobstruat (specimene de urină pentru analiză se vor recolta prin înţeparea cu un ac steril nr. 22 prin capătul distal al peretelui cateterului). Să nu se desfacă cateterul din rezervorul de drenaj.
d) asigură nedeplasarea cateterului.
e) ţine sacul de drenaj la un nivel inferior vezicii urinare.
f) spală cateterul numai dacă s-a obstruat.

Colonizarea bacteriană asimptomatică a vezicii cateterizate nu trebuie tratată. Dacă pacientul are febră sau simptome locale se indică tratament antibiotic. Infecţia cu

Candida a vezicii se rezolvă deseori după întreruperea antibioticelor cu spectru larg. Daca infecția cu *Candida* persistă, trebuie schimbat cateterul; dacă infecția încă persistă se va face irigarea vezicii de 2 ori pe zi cu amfotericină B sau se administrează oral fluconazol, care deseori rezolvă infecția. Cea mai bună cale de a preveni infecțiile urinare corelate cateterelor, este evitarea sondării la limita absolut-necesarului.

BIBLIOGRAFIE

Kunin CM:Detection, Prevention and Management of Urynary Tract Infections. 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986.

Salata RA, Lederman MM, Shales DM, et al: Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive-care unit patients. Am Rev resp Dis 1987;135:426-432.

Schaffner W. Prevention and treatement of hospital-acquired infections. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1548-1553.

107

Boli cu transmitere sexuală

Bolile cu transmitere sexuală (STD_s) sunt un grup de infecţii cauzate de multipli agenţi patogeni. Aceste infecţii sunt grupate împreună din cauza caracterelor comune epidemiologice şi clinice. În ultimii 15 ani, aria STD_s s-a extins de la clasicele gonoree şi sifilis la o arie actuală cuprinzând şi infecţiile cu *Chlamydia trachomatis*, virus herpes simplex şi papilomavirus uman. Mai recent atenţia a fost focalizată şi asupra virusului imunodeficienţei umane (HIV).

Schimbările în atitudinea şi practicile sexuale au contribuit la resurgenţa tuturor infecţiior veneriene. Gonoreea, de exemplu, şi-a triplat incidenţa în SUA după 1963; azi se raportează anual în jur de 3 milioane de cazuri noi. Numărul cazurilor noi de sifilis a crescut anual după 1986. Incidenţa sifilisului tinde să scadă la homosexualii masculi în aceeaşi perioadă, în asociere cu practica sexului protejat. Creşterea numărului de cazuri se datorează mai ales transmiterii heterosexuale şi mai ales practicilor de ofertă de sex pentru droguri.

De la început trebuie evitate două erori obişnuite în conduita faţă de un pacient cu STD. Prima este "scăparea" de a considera că orice persoană riscă o STD. Toate persoanele active sexual riscă, nu numai din cauza propriului comportament sexual cât şi prin comportamentul partenerilor sexuali. Neevaluarea factorilor de risc duce deseori la diagnostice eronate, tratamente incorecte, lipsa de supraveghere a contacţilor sexuali infectaţi şi, în ultimă instanţă, la infecţie persistentă sau recurenţială. A doua problemă este scăparea de a cerceta coinfecţiile din aceeaşi grupă STD.

Cea mai serioasă coinfecţie este cu HIV. Pandemia STD_s alimentează pandemia HIV. STD_s, multe diagnosticate şi tratate prompt, pot spori în mare măsură transmiterea infecţiei cu HIV; la rândul său, infecţia HIV poate altera evoluţia altor STD_s.

Bolile transmise sexual pot fi grupate după manifestarea majoră iniţială în (1) ulcer genital; (2) uretrite, cervicite şi boli inflamatorii pelviene; (3) vaginite. Toţi pacienţii, cu oricare din STD, vor fi încurajaţi să se cerceteze pentru o infecţie HIV. Infecţia HIV este discutată în capitolul 108.

ULCERE GENITALE

Şase agenţi infecţioşi produc majoritatea leziunilor genitale (vezi Tab.107-1). Aspectul leziunii, evoluţia şi datele de laborator permit o distincţie clară printre cauzele probabile în majoritatea cazurilor. În America de Nord cele mai frecvente şi semnificative două infecţii sunt infecţia herpetică şi infecţia sifilitică.

Infecţia cu virusul herpes simplex (HSV)

Infecţia herpetică genitală a luat proporţii epidemice, producând o creştere corespunzătoare în conştiinţa şi alerta populaţiei. Herpesul genital diferă de alte STD_s prin tendinţa la recurenţe spontane. Importanţa ei derivă din morbiditate atât fizică cât şi psihologică a leziunilor genitale recurente şi din riscul de transmitere a unei îmbolnăviri fulminante şi deseori letale la noii născuţi.

Epidemiologia

HSV are o distribuţie universală. Omul este singurul rezervor cunoscut de infecţie care se transmite prin contactul direct cu secreţiile infectate. Din cele 2 tipuri ale HSV, tipul 2 este cauza cea mai frecventă a leziunilor genitale. Riscul cel mai mare de infecţie se situează între vârstele de 14 - 29 ani şi variază cu activitatea sexuală. Rata de prevalenţă a infecţiei HSV - 2 în America de Nord se situează la 40-50% din populaţie.

După contactul infectant, HSV se replică în celulele epiteliale pe care le lizează producând vezicule cu pereţi fini. Apar celule multi - nucleate cu incluzii caracteristice intranucleare iar ganglionii regionali se măresc şi sunt sensibili. HSV migrează de asemenea de-a lungul neuronilor sensitivi până la ganglionii respectivi unde vor câştiga o stare latentă. În ganglionii sacraţi poate fi demonstrat DNA HSV dar virusul nu se multiplică şi este inactiv metabolic. Nu se cunoaşte exact cum se declanşează reactivarea. În timpul reactivării, virusul va migra înapoi la piele de-a lungul nervilor sensitivi.

TABELUL 107-1 Diferențierea bolilor ce produc ulcere genitale

Boala	Leziunea primară	Adenopatie	Semne sistemice	Diagnostic/Rp.
Herpes genitalis primar la 20% din adulții activi sexual, dat de HSV - 2	Incubație 2-7 zile; multiple vezicule dureroase cu bază eritematoasă; Persistă 7 -14 zile.	Sensibilă, discretă, deseori bilaterală	Febră	Proba Tzanck pozitivă; izolare în culturi de celule; antigen HSV.2, creșterea de patru ori a anticorpilor specifici; Rp: aciclovir.
Herpes recurent	Vezicule dureroase grupate cu bază eritematoasă; durată 3-10 zile	Nu	Nu	Serologia nu ajută, restul-ca la prima infecție
Sifilis, 90.000 cazuri anual în SUA; dat de *Treponema pallidum*	Incubație 10 -90 zile (21); șancru; papule ce se ulcerează nedureros, margini elevate, dure, ulcer îndurat bază fină, de obicei unic. Poate fi genital sau oriunde; persistă 3-6 săptămâni lăsând o cicatrice fină, atrofică.	La o săptămână după șancru; bilateral sau unilateral; dură, discretă, mobilă, fără piele modificată, nedureros, nonsupurativ, poate dura luni de zile.	În stadii tardive.	Nu se poate cultiva; vizibil în câmp întunecat. VDRL pozitiv 77%; FTA-ABS pozitiv 86% (vezi tabelul 107-2).
Chancroid, 2000 cazuri anual în SUA cauzat de *Haemophilus ducreyi.*	Incubație 3-5 zile, vezicule sau papule pustule ulcere moi, neindurate, foarte dureroase.	O săptămână. după leziune la 50%; dureroasă unilateral (2/3 din cazuri) supurativă.	Nu	Frotiu Gram din puroi; poate fi cultivat (75%) cel mai bine din ganglioni; Rp: ceftriaxonă 250 mg.im. odată sau ciprofloxacină 500 mg x 2/zi -3zile.
Limfogranulomul venerian, 600-1000 cazuri anual în USA date de *Chlamydia trachomatis*	Incubație 5-21 zile; papule nedureoase, vezicule, ulcere fugace (2-3 zile) notate doar în 10-40% din cazuri.	5-21 zile după leziunea primară. În 1/3 bilateral sensibilă, masă compactă ilio-femorală. Multiple abcese supurative, caseoase, coalescente, fistule. Puroi galben gros, fistule, stricturi, ulcerații genitale.	Febră, artrite, pericardite, proctitis, meningoence-falită, kerato-conjunctivită, adenopatie preauriculară, edem pleoape, eritem nodos.	RFC pozitivă 85-90% (1-3 săptămâni); titru necesar > 1/16, reacție încrucișată cu alte chlamydii. Mai sunt pozitive STS, factor reumatoid, crio globuline; Rp; doxiciclină 100 mg x 2/zi - 7 zile.
Granulomul inghinal 50 cazuri/an în SUA dat de *Calymmatobacterium granulomatis*	Incubație 9 -50 zile; cel puțin o papulă nedureorasă ce se ulcerează; ulcerul este mare (1-4 cm) neregulat, nedureros, cu margini groase și bază roșie de carne crudă; părțile mai vechi ale ulcerului au cicatrici depigmentate iar marginile avansează prin noi papule.	Nu e adenopatie adevărată. La 1/5 dispersia limfatică subcutanată duce la formarea unor umflături dure sau la abcese inghinale (pseudobuboane).	Infecții metastatice osteoarticulare, hepatice	Raclatul sau quretatul profund al marginilor active, colorat Giemsa sau Wright arată "corpii Donovan" scurți, colorați bipolar în vacuolele macrofagelor; Rp: Tetraciclină 2 g/zi 21, zile
Condyloma acuminatum (vegetații veneriene) frecvente date de virusul Papilloma (HPV).	Excrescențe caracteristice conopidiforme moi, cărnoase în jurul vulvei, glandului orificiului uretral, anus, perineu.	Nu	Asociere cu displazia sau neoplazia de col	Foarte importantă este deosebirea de sifilis și șancroid. Rp: podofilină local ± criochirurgie, laser, quretaj.

FTA - ABS - anticorpi absorbiți fluorescenți antitreponema. Rp = prescriere; STS = test serologic pentru sifilis. VDRL = Venereal Disease Research Laboratory

Tabloul clinic

Leziunea genitală primară se dezvoltă 2-7 zile după contactul cu secrețiile infectate. La bărbați apar vezicule dureroase pe gland sau teaca penisului; la femei ele apar pe vulvă, perineu, fese, cervix sau vagin. Deseori este prezentă o scurgere vaginală asociată obișnuit cu adenopatie inghinală, febră si stare de rău. Infecția primară se poate complica cu meningită aseptică sau sacroradiculomielită virale. Infecția anală și perianală cu HSV este obișnuită mai ales la homosexualii masculi; principalele simptome sunt tenesmele și scurgerile rectale.

Evenimentele principale corelate cu recurențele genitale ale HSV sunt puțin cunoscute. În cazuri individuale pot fi implicate stressul și menstruația. Global, recurentele

genitale apar la aproape 60% din pacienţii infectaţi cu HSV. Recăderile clinic aparente sunt mai frecvente la bărbaţii cu infecţie HSV-2. Frecvenţa recurenţelor cervicale infraclinice la femei este necunoscută. Mulţi pacienţi descriu o simptomatologie caracteristică prodromală cu 18-36 ore înaintea apariţiei leziunilor (furnicături, arsuri). Leziunile recurente de herpes genital sunt în număr mai mic, localizate mereu în aceeaşi zonă, deseori restrânse la zona genitală; se vindecă mai repede şi dau semne generale puţine.

Diagnosticul de laborator

Aspectul caracteristic al veziculelor este foarte sugestiv pentru herpes. Cu toate acestea diagnosticul trebuie confirmat prin proba Tzanck (vezi cap.93), frotiul Papanicolau , testul imunofluorescent pentru antigen viral sau izolare de virus. Serologia poate fi utilă în diagnosticul leziunii primare. Cultura rămâne proba de aur a diagnosticului. Detectarea directă a antigenului printr-un test Elisa are sensibilitate mai mare decât culturile în leziunile mai vechi, dar egalează valoarea culturilor în stadiile precoce.

Tratamentul

Acyclovirul, local sau oral, scurtează evoluţia infecţiei primare de herpes genital. Administrarea iv sau orală este recomandată în cazurile mai severe, cu febră, simptome sistemice şi leziuni locale extensive. Preparatele antivirale totuşi nu previn stadiul latent si nici recurenţele infecţiei.

Aciclovirul luat profilactic oral scade frecvenţa recurenţelor simptomatice cu 60-80% când este luat timp de 4-6 ani dar, în ciuda profilaxiei, diseminarea virală asimptomatică nu este prevenită. Aciclovirul oral grăbeşte de asemenea remisiunea episoadelor recurente severe.

Transmiterea HSV din leziuni cervicale active apărute prenatal indică cezariană. Aceasta este valabil mai ales în cazul infecţiei primare HSV, care comportă cel mai mare risc de infecţie neonatală. Riscul neonatal expus transmiterii HSV în timpul naşterii, este nesigur în cazurile asimptomatice.

Sifilisul

Sifilisul este de importanţă unică printre bolile venerice din cauză că leziunea primară se vindecă fără nici un tratament; cu toate acestea sechelele sistemice mari ridică un risc major pentru pacient şi infecţia poate să se transmită şi transplacentar.

Epidemiologie

Sifilisul primar apare mai ales la persoane active sexual între 15 şi 30 de ani iar incidenţa sifilisului primar a crescut abrupt în America de Nord în ultima decadă. Aproximativ 50% din contacţii sexuali ai unui pacient cu sifilis primar se infectează. Perioada lungă de incubaţie a sifilisului devine un factor cheie în trasarea strategiei depistării contacţilor şi a conduitei. Cu excepţia cazului că urmărirea clinică şi de laborator este certă, contacţii unui caz confirmat trebuie trataţi cu penicilină. Din nefericire cea mai rapidă creştere a sifilisului se petrece în grupurile de persoane cu risc crescut pentru infecţie HIV.

Aceasta pune probleme serioase deoarece leziunea mucoasă de sifilis primar facilitează transmisă HIV (vezi cap.108). La rândul său, HIV pare să accelereze evoluţia sifilisului, cu afectarea SNC mult mai rapidă şi mai frecventă.

Patogeneza

Treponema pallidum traversează mucoasa membranoasă normală ca şi pielea traumatizată, roasă, ajunge în sânge via limfatice şi disemineză. Perioada de incubaţie pentru leziunea primară depinde de mărimea inoculului, între 3 şi 90 zile.

Evoluţia şi tabloul clinic

Sifilisul primar este prezentat în tabelul 107.1

Sifilisul secundar se dezvoltă 6-8 săptămâni după şancru, dacă acesta nu a fost tratat. Această perioadă poate fi mai scurtă la persoanele cu HIV. Sunt interesate pielea, mucoasele şi ganglionii limfatici. Leziunile cutanate pot fi maculoase, papuloase, papulosquamoase, pustuloase, foliculare sau nodulare. Cel mai des sunt generalizate, simetrice şi cu aspect asemănător, apărând ca nişte leziuni discrete, eritematoase maculare pe torace, sau cu macule hiperpigmentare roşu-brun palmoplantare. În ariile umede, intertriginoase apar papule mari, palide, aplatizate ce confluează formând plăci sau condyloma lata; foarte infecţioase; microscopia în câmp întunecat demonstrează că acestea mişună de spirochete. Petele mucoase sunt nedureroase, insensibile, eritematoase sau cu eroziuni alb cenuşii. Şi acestea sunt infecţioase şi examenul microscopic în câmp întunecat este pozitiv. Manifestările sistemice de sifilis secundar includ starea de rău, anorexia, scăderea ponderală, febra, odinofagie, artralgii şi adenopatie discretă, nedureroasă, generalizată. Pot apare şi afectări organice specifice: gastrită (erozivă, superficială) hepatită, nefrită sau nefroză(prin complexe imune, se remite spontan sau după tratamentul sifilisului) şi meningită - simptomatică sau nu. Un sfert din pacienţi prezintă recăderi ale sindromului cutaneomucos în următorii 2 ani. După aceea pacienţii infectaţi devin asimptomatici şi neinfecţioşi, cu excepţia transmiterii prin sânge sau transplacentar.

Sifilisul tardiv se dezvoltă după 1-10 ani la 15% din pacienţii netrataţi: goma cutantă este un nodul superficial sau o leziune granulomatoasă profundă din care se pot dezvolta ulcere elevate. Gomele superficiale răspund spectaculos la tratament.

Gomele mai pot afecta oasele, ficatul, sistemul

cardiovascular sau nervos. Gomele profunde pot avea consecințe fiziopatologice serioase; tratamentul infecției nu restaurează întotdeauna disfuncția organului afectat.

Sifilisul cardiovascular este treptat progresiv, începând după 10 ani, la peste 10% din pacienții netratați, mai frecvent bărbații. Pacienții dezvoltă aortită cu necroza secundară a mediei până la endarterite obliterante ale vassa vasorum..

Pot exista calcificări lineare pe aorta ascendentă sau (cu frecvență în scădere) regurgitare aortică, anevrism aortic (sacular sau fusiform, cel mai des toracic) sau obstrucția orificiilor coronare.

Sistemul nervos central (SNC) este afectat de sifilis la 8% din pacienți, la 5-35 ani după infecția primară și include sifilisul meningovascular, tabes dorsalis și paralizia generală (vezi cap. 120) Deși parezele generale și tebesul sunt clasificate ca sindroame neurologice separate, mulți pacienți au semne clinice intricate. Sifilisul tardiv al SNC. poate fi de asemenea asimptomatic, deși lcr prezintă modificări de inflamație activă.

Evoluția sifilisului poate fi modificată dramatic de coînfecția HIV. Pacienții cu ambele infecții pot dezvolta semne de sifilis secundar mai rapid, uneori chiar înainte de vindecarea șancrului primar (vezi cap.108)

Diagnostic și tratament

Diagnosticul clinic de sifilis trebuie confirmat prin examinarea în câmp întunecat și/sau serologic. Spirochetele se văd la microscop în câmp întunecat, din leziunile primare (șancru) sau secundare umede. Leziunile orale pot crea confuzie prin vizualizarea unor treponeme saprofite. Diagnosticul serologic este prezentat în tabelul 107-2.

Diagnosticul diferențial al sifilisului primar constă în herpesul simplex și 3 alte boli veneriene rare în SUA: șancroidul, limfogranuloma venereum și granuloma inghinale. Caracteristicile acestor boli sunt prezentate în Tabelul 107-1.

Prezența neutrofilelor necesită modificarea tratamentului standard al sifilisului. Pentru aceasta, la toți pacienții cu sifilis latent (VDRL pozitiv la cel puțin 1 an după sifilisul primar) sau cu sifilis de durată necunoscută se va face puncție lombară. O pleiocitoză cu hiperalbuminorahie și VDRL pozitiv în lcr diluat stabilește diagnosticul de neurosifilis. Un pacient cu VDRL persistent pozitiv în sânge și în lcr va fi considerat cu neruosifilis și tratat corespunzător. Totuși sensibilitatea testării VDRL în lcr este doar de 40-50% din cazurile cu neurosifilis. Tratamentul pentru neurosifilis este, prin urmare, indicat la pacienții cu sindrom neurologic sugestiv, modificări caracteristice ale Lcr și VDRL pozitiv în ser. Deoarece VDRL poate fi negativ în luesul tardiv, prezența testului FTA - ABS (serum fluorescent treponemal-antibody absorbtion) la un pacient cu sindrom neurologic sugestiv pentru sifilis reprezintă o indicație suficientă pentru tratament. O mică proporție (2-3%) din pacienții cu neurosifilis pot suferi o deteriorare abruptă în urma tratamentului cu penicilină; chiar reacția Jarisch - Herxheimer, considerată un răspuns sistemic indus de liza spirochetelor indusă de penicilină, poate fi ameliorată prin tratamentul concomitent cu corticosteroizi. Aceasta este deosebit de important în sifilisul secundar cu afectare meningeană. După tratamentul neurosifilisului, puncția lombară trebuie repetată la intervale de 6 luni - 3 ani pentru a

TABELUL 107-2 Serologia în sifilis

	VDRL	FTA - ABS
Tehnica	Test standard netreponemic; anticorpi la cardiolipină-lecitină	Test treponemic standard ; anticorpi față de tulpina Nichol de *Treponema pallidium* după absorbție pe spirochete netreponeme
Indicații	Screening și verificarea răspunsului la terapie; Se quantifică prin diluții de ser	Confirmă specificitatea unui VDRL pozitiv . Rămâne reactiv mai îndelungat decât VDRL. Util în sifilisul tardiv, mai ales neurosifilis.
Procent pozitiv în sifilis		
Primar	97%	86%
Secundar	98%	100%
Latent precoce	95 %	99%
Latent tardiv-	73%	96%
Fals pozitive	VDRL slab pozitiv este frecvent (aprox. 30% din normali) VDRL pozitiv trebuie repetat și dacă se confirmă se face și FTA - ABS; frecventa relativă a fals. pozitiv este determinată de prevalența sifilisului în populație.	Pozitiv la limită este frecventă (80%) în cursul sarcinii; va fi repetată.

TABELUL 107-3 Tratamentul sifilisului la gazdă normală

Categoria clinică	Tratament de elecție	Sensibilizare la penicilină
Primar Secundar Latent precoce Contact sănătos (*)	Benzatin penicilină 2,4 mil. u im.	Tetraciclină sau eritromicină 2 g/zi timp de 15 zile.
Latent tardiv sau latent	Benzantin penicilină 2,4 mil. u/săpt. x 3	Nici o schemă corect evaluată; tetraciclină (?) sau eritromicină 2 g/zi 30 zile
Neurosifilis	Penicilină G 20 mil. iv/zi timp de 10 zile	La fel ca pentru latent tardiv sau latent

(*) Contact cu pacient cu leziuni active mucoase sau cutanate.

fi siguri de reuşita tratamentului reflectată prin normalizarea LCR şi declinul treptat al VDRL în ler. Retratamentul poate fi necesar dacă anomaliile în ler persistă sau reapar. Protocoalele de tratament sunt arătate în tabelul 107 - 3.

Serologia pentru sifilis trebuie testată şi după tratament. Cu schemele terapeutice recomandate, 1-5% din pacienţii cu sifilis primar pot avea recăderi sau reinfecţii.

În caz de sifilis primar tratat corect, VDRL trebuie să se negativeze la 2 ani după tratament (obişnuit în 6 - 12 l) FTA -ABS poate rămâne însă pozitiv pe viaţă 75% din pacienţii cu sifilis secundar trataţi corect vor negativa VDRL în 2 ani. Dacă VDRL nu se negativează sau se fixează la un titru persistent mic se va face puncţie lombară pentru a evolua posibilitatea unui neurosifilis asimptomatic şi pacientul va fi retratat cu penicilină. 2-10% din pacienţii cu sifilis nervos au recăderi după tratament.

Totuşi, rareori pacienţii asimptomatici dezvoltă o boală simptomatică după tratamentul cu penicilină; singura excepţie majoră este pacientul coinfectat cu HIV la care sifilisul meningovascular se poate dezvolta în câteva luni după tratamentul standard pentru un sifilis primar. Orice pacient tratat pentru sifilis trebuie să devină seronegativ sau serofixat *("serofast")*, la un titru mic înaintea încetării supravegherii. Dacă nu, se va repeta tratamentul.

Din cauza progresiei dovedite către neurosifilis la unii pacienţi infectaţi HIV care au fost trataţi pentru sifilis primar se sugerează următoarea conduită: toţi pacienţii cu sifilis vor fi testaţi şi pentru HIV; toate persoanele infectate HIV vor fi testate şi pentru sifilis. Dacă infecţia dublă este probabilă sau confirmată, este indicată puncţia lombară indiferent de stadiul sau de activitatea sifilisului. Orice anomalie a lcr obligă la un tratament de 10 -14 zile cu penicilină iv pentru tratamentul neurosifilisului. Dacă lcr nu este modificat se indică 3 doze de benzatin penicilină plus o cură de 10 zile de amoxicilină. În orice situaţie este esenţială supravegherea atentă clinică şi de laborator.

URETRITE, CERVICITA ŞI BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ (PID)

Aceste sindroame pot fi împărţite, în mare, în 2 grupe etiologice - gonococice şi negonococice.

Gonorea

Neisseria gonorrhoeae este pe locul 2 după *Ch. trachomatis*, cauză a STD$_s$ în SUA, incidenţa gonoreei crescând abrupt în ultima decadă. Se estimează în prezent o incidenţă anuală de 2 milioane de cazuri în SUA.

Epidemiologie

Incidenţa gonoreei a câştigat un platou în SUA între 1975 şi 80, posibil reflectând scăderea dimensiunii populaţiei la risc. Reinfecţia este frecventă şi nu este neobişnuit ca o persoană activă sexual să aibă 20 sau mai multe infecţii gonococice discrete. Factorii particulari de risc sunt mediul urban, statusul socio-economic scăzut, statutul de necăsătorit şi numărul mare de contacte sexuale neprotejate. 50% din femeile care au raporturi sexuale cu un bărbat cu uretrită gonoreică vor dezvolta o infecţie simptomatică. Riscul la bărbaţi este de 20% după un singur contact sexual cu o parteneră infectată. Infecţia se transmite şi prin raporturi anale sau oro-genitale. Infecţia asimptomatică la bărbaţi este un factor important de transmitere. 40% din contactele bărbaţilor cu femei asimptomatice fac uretrite asimptomatice. Netratate, circa un sfert din acestea dezvoltă infecţie simptomatică în 7 zile. Un număr asemănător se negativează spontan în aceeaşi perioadă. Restul rămân asimptomatici dar cu culturi pozitive, capabil să transmită infecţia pentru circa 6 luni. Coinfecţia cu C. trachomatis este întâlnită până la 30-40% din pacienţii cu gonoree.

Patogenia

Neisseria gonorrhoeae este un diplococ gram negativ de formă reniformă. Prelungiri membranoase speciale ale germenului, pili, ajută la aderarea de suprafeţele mucoase, contribuie la rezistenţa la fagocitoză a neutrofilelor şi constituie un factor important de virulenţă. Germenul produce o IgA protează ce contribuie la patogenia infecţiei.

La femei, numeroşi factori alterează susceptibilitatatea la infecţie. Grupa B de sânge creşte susceptibilitatea, în timp ce diverşi alţi factori cum ar fi colonizarea vaginală cu flora normală, conţinutul în IgA al secreţiilor vaginale şi titrul mare de progesteron pot să fie protectoare. Extinderea infecţiei de la cervix la tractul genital superior este asociată cu menstruaţia din cauză că modificarea pH şi a constituenţilor biochimici din mucusul cervical duc la o dispersie mărită a gonococilor; dilatarea colului, refluxul menstrei ca şi aderarea gonococului de spermatozoizi pot fi factori adiţionali în ascensiunea şi diseminarea infecţiei. Steriletele cresc riscul transmiterii la endometru a infecţiei între 2 şi 9 ori, iar contraceptivele orale sporesc riscul de 2 ori.

Tabloul clinic

La bărbaţii cu uretrite simptomatice, simptomele de scurgere spontană purulentă şi disuria severă se dezvoltă în general în 2-7 zile după contactul sexual infectant. De obicei urmează un tratament prompt, astfel că o afectare genitală mai extensivă este neobişnuită.

La femei, manifestarea cea mai frecventă este cervicita manifestată printr-o scurgere purulentă copioasă, galbenă. În total, 20 % din femeile cu cervicită gonococică dezvoltă PID, de obicei începând cu un moment apropiat cu debutul menstruaţiei. PID se manifestă ca endometrită (menstre anormale, durere abdominală pe linia mediană)

salpingită (durere abdominală joasă bilaterală şi sensibilitate la palpare) sau pelviperitonită - Salpingita poate provoca ocluzia tubală cu sterilitate. Perihepatita gonococică (sindromul Fitz - Hugh - Curtis) poate de asemenea complica PID şi se prezintă ca o durere în hipocondrul drept.

Femeile pot dezvolta de asemenea uretrită cu disurie şi polakiurie. În anumite populaţii feminine active sexual, un sfert dintre cele ce se plâng de simptome urinare şi 60% dintre cele cu simptome dar fără bacteriurie, au culturi uretrale pozitive pentru *N. gonorrhoeae*.

Gonoreea anorectală apare la bărbaţi homosexuali şi femei heterosexuale care practică coitul anal. La bărbaţi, singurul sediu de infecţie va da dureri rectale, tenesme, scurgeri mucopurulente şi sângerări. Infecţia anorectală poate fi recunoscută doar prin culturi de la contacţii asimptomatici ai pacienţilor cu gonoree. La femei, afectarea anorectală asimptomatică este o complicaţie frecventă a infecţiei simptomatice genitourinare chiar şi în absenţa raporturilor anale (44%); infecţia anorectală izolată (4%) ca şi proctitele acute şi cronice (2-5%) sunt rare. Tratamentul gonoreei anorectale eşuează frecvent (7 - 35%)

Din cauza frecvenţei infecţiilor asimptomatice la fiecare din sediile potenţiale, pacienţii cu simptome sugestive de infecţie gonococică vor da culturi din uretră, anus faringe şi (dacă este posibil) cervix.

Gonoreea faringiană apare la bărbaţi homosexuali sau femei heterosexuale în urma sexului oral şi, mai rar, la bărbaţi heterosexuali. Simptomele de faringită apar în aceste situaţii consecutiv traumei sau faringitei gonococice. Gonoreea faringiană este, rareori, sediu unic de infecţie (5-8%). Infecţia faringiană este totuşi importantă ca sursă de diseminare, mai ales la bărbaţi.

Diseminarea extragenitală apare aproximativ la 1% dintre bărbaţii şi 3% dintre femeile cu gonoree. Tulpinile de *N gonorrhoeae* ce determină diseminarea diferă de alţi gonococi în multe direcţii. Sunt în general mai sensibili la penicilină şi rezistă activităţii bactericide a anticorpilor şi a complementului. Această ultimă trăsătură poate fi dată de legarea lor de anticorpii blocanţi ce apar în mod natural. Deficienţele de complement pot predispune pacienţii infectaţi la gonoree diseminată. Diseminarea infecţiei gonococice poate lua forma *sindromului artrită - dermatită* cu 3- 20 leziuni cutanate papuloase peteşiale, pustuloase, necrotice sau hemoragice, de obicei pe feţele extensoare ale extremităţilor distale. Un semn asociat este politenosinovita asimetrică, cu sau fără artrită ce afectează predominant pumnii, degetele, genunchii şi gleznele. Culturile din fluidul sinovial sunt negative în acest sindrom, ducând la speculaţia că în patogenie ar fi implicate complexele imune, demonstrabile la majoritatea pacienţilor. Biopsia din sinovială poate da culturi pozitive. Biopsia din leziunile cutanate relevă antigen gonococic (la imunofluoresecenţă cu anticorpii marcaţi) la două treimi din cazuri. Culturile din sânge sunt pozitive 50%. O altă manifestare a diseminării este artrita septică. *N. gonorhoeae* este cauza cea mai frecventă de artrită septică între vârstele de 16-50 ani. Uneori istoricul sugerează un sindrom de bacteriemie anterior debutului. Culturile din fluidul articular sunt de obicei pozitive (mai ales când numărul de leucocite depăşeşte 80.000/µl) iar hemoculturile sunt uzual negative. Gonococemia duce rareori la endocardite, meningite, miopericardite sau hepatită toxică.

Diagnosticul de laborator şi tratamentul

Frotiul gram din secreţia uretrală va preciza cauza uretritei la majoritatea bărbaţilor cu gonoree, ştiind că diagnosticul se susţine pe prezenţa diplococilor tipic intracelulari (Fig. 107-1). Găsirea de diplococi gram negativi doar extracelulari este echivocă. Absenţa gonococilor pe un frotiu de secreţie de la un bărbat exclude diagnosticul. Diagnosticul pe frotiu gram a exsudatului cervical este relativ specific dar mai puţin sensibil (60%). Mediul modificat Thayer - Martin conţine antibiotice care inhibă creşterea altor organisme şi sporeşte şansa de cultivare selectivă din fluide normal sterile, ca lichidul articular, sânge sau lcr. Prelevatele de acest tip vor fi cultivate pe agar- chocolate.

Adăugarea de 3% trimetoprim la mediul Thayer - Martin inhibă creşterea *Proteusului* fecal şi este indicată pentru culturile anorectale. Alte adaptări importante pentru izolarea gonococilor includ folosirea tampoanelor sintetice (acizii graşi nesaturaţi din bumbac pot fi inhibitori), introducerea unui tampon foarte fin din alginat de calciu, 2 cm în uretra masculină şi evitarea toaletei vaginale 12 ore, a micţiunii (2 ore) şi a speculilor vaginali înaintea recoltărilor pentru cultură. În toate cazurile suspecte de gonoree vor fi însămânţate probe şi din anus, uretră şi faringe. La femei, la 20% din cazurile în care culturile cervicale iniţiale au fost negative, vor fi la repetare pozitive. Probele genetice pot detecta de asemenea DNA gonococic, dar proba este mai puţin sensibilă decât cultura.

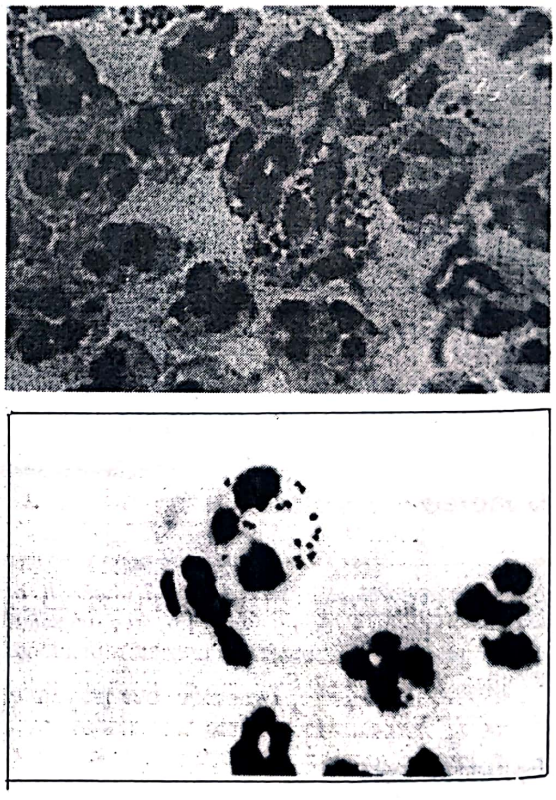


Figura 107 - 1

Frotiu colorat gram din secreţia uretrală arătând diplococi gram negativi tipici intracelulari asociaţi cu neutrofile.

Rezistenţa gonococilor la penicilină este în creştere, în lume. Recomandările curente pentru tratamentul gonoreei necomplicate sunt cu ceftriaxonă, doză unică de 250 g im. Aceasta va fi urmată de o cură de doxiciclină 100 mg x 2 /zi, 7 zile pentru tratamentul infecţiei concomitente cu chlamydia. Terapii alternative includ cefiximă, 400 mg/p.o. odată, Ciprofloxacină 500 mg p.o. odată sau ofloxacina 400 mg odată Quinolonele sunt contraindicate în sarcină. La pacienţii cu alergii severe la betalactamine, spectinomicina 2 g im poate fi utilizată; această terapie este inadeqvată pentru infecţia faringeană. PID vor fi tratate ca cefoxitine 2 g im urmată de doxicyclină 100 mg x 2/ zi oral timp de 10 zile. Femeile cu suferinţe severe cu PID vor fi spitalizate. Dacă au forme toxice se va începe iniţial cu un preparat cu spectru larg. Evaluarea prin ecografie pentru prezenţa unor abcese pelvine sau a peritonitei este de obicei regulă în aceste cazuri. În cazul abceselor pelvine sau tubo - ovariene se vor drena chirurgical.

Infecţia gonococică diseminată va fi tratată cu cefcotriaxonă 1 g la 24 ore x 10 zile. Cefalosporinele nu vor fi utilizate, însă, dacă în anamneză există antecedente de alergie mediată prin IgE la penicilină (reacţii anafilactoide, angioedem, urticarie). În astfel de cazuri alternativa eficientă este ceprofloxacină 500 mg x 2/zi, 7zile.

La toţi pacienţii cu gonoree se va face VDRL. Dacă este negativă nu este nevoie de alte investigaţii, deoarece ceftriaxona la doza folosită este suficientă pentru controlul şi al sifilisului în incubaţie. Aceasta nu este însă valabil şi pentru medicaţiile alternative; în cazul acestora se va repeta VDRL după 4 săptămâni. Coproculturile trebuiesc făcute de rutină la femei deoarece portajul cronic anorectal poate fi sursă de recădere. Uretritele postgonococice apar la 30-50% din bărbaţi la 2-3 săptămâni după terapia cu penicilină dacă nu sunt continuate cu tetraciclină. Ele sunt obişnuit date de *C. trachomatis* sau *Ureaplasma urealyticum.*

Uretritele, cervicitele şi PID nongonococice

Diagnosticul uretritelor nongonococice (NGU) necesită excluderea gonoreei, deoarece în sindromele clinice există o mare varietate de exprimare.

Epidemiologie

Uretritele negonococice sunt cel puţin la fel de frecvente ca şi cele gonococice. Tipic, NGU predomină în grupurile socioeconomice înalte. *C. Trachomatis* cauzează 30-50% din NGU şi poate fi izolată de la 0 - 11% din bărbaţii activi sexual, asimptomatici. *C trachomatis* mai poate fi izolată şi de la 30% din cazurile cu gonoree şi probabil reprezintă o infecţie concurentă. Unele cazuri de NGU *Chlamydia* negative sunt date de *U. urealyticum* şi de *Trichomonas vaginalis.*

Sindrome clinice

Uretrita negonococică este mai puţin contagioasă decât infecţia gonococică. Incubaţia durează 7-14 zile. Caracteristic pacientul se plânge de secreţie uretrală, mâncărimi şi disurie. Important, secreţia nu este spontană dar devine aparentă după exprimarea matinală a uretritei. Secreţia mucopurulentă este un fluid filant, subţire şi cu puroi gras; aceste caractere nu permit diferenţierea în toate cazurile de boală gonococică. *T. vaginalis* produce o secreţie tipică, săracă.

C. trachomatis este de asemenea o cauză comună de epididimită la bărbaţi sub 35 ani şi poate produce proctită la cei ce fac sex anal (ambe sexe). Infecţia Chlamydiană este de asemenea mai frecventă decât cea gonococică la femei, dar de obicei scapă detecţiei.

Două treimi din femeile cu cervicite mucopurulente au infecţii chlamidiene. În mod similar multe femei cu disurie acută, polakiurie şi piurie dar cu uroculturi negative, au infecţie *cu C. trachomatis. C. trachomatis* este cel puţin la fel de frecventă ca şi gonococul în cazurile de salpingite.

Diagnosticul de laborator

Distincţia între infecţiile gonococice şi negonococice se bazează în mod obişnuit mai ales pe preparatele colorate gram din exsudate şi pe culturi. La un bărbat cu uretrită şi diplococi gram negativi tipici asociaţi cu neutrofile, diagnosticul de uretrită gonococică este cert şi nu mai sunt necesare culturi. Nu pot fi excluse totuşi coinfecţii NGU. Ori de câte ori interpretarea unui frotiu gram nu este certă la bărbaţi şi la toate femeile, se recomandă cultivarea pe mediul Thayer - Martin. Tehnicile pentru izolarea şi detecţia Chlamidiei sunt larg folosite şi trebuiesc folosite de rutină în evaluarea infecţiilor genitale.

Tratamentul

Pacientul şi toţi contacţii lui sexuali vor fi trataţi 7 zile cu tetraciclină 500 mg x 4/zi sau doxicyclină 100 mg x 2/zi orale. Pot apare recăderi ce se vor trata o perioadă mai lungă (2-3 săptămâni) Azithromicina în doză unică de 1 g este foarte eficientă şi foarte bine tolerată.

Proctocolite la bărbaţii homosexuali

Bărbaţii homosexuali care practică actul receptor anal pot prezenta proctite/proctocolite cu dureri anorectale, secreţii

TABELUL 107-4 **Germenii ce dau proctocolite la bărbaţi homosexuali**

Neisseria gonorrhoeae
Chlamydia trachomatis
Herpesvirus hominis
Treponema pallidum
Shigella spp
Salmonella spp.
Campylobacter spp
Entamoeba hystolytica
Giardia - lamblia
Strongiloides stercoralis

TABELUL 107-5 Vaginite

Boala	Epidemiologie/Patogenie	Tablou clinic	Diagnostic de laborator	Tratament
Candidoza	Fungul este parte a florei normale. Creşterea este favorizată de antibiotice cu spectru larg, nivele mari de estrogeni (sarcină, antemenstre, contraceptive orale), diabetul zaharat; poate fi un indiciu precoce de infecție HIV.`	Mâncărimi, secreţii uretrale reduse sau absente, rar disurie; labii palide sau eritematoase cu leziuni satelite; secreţii vaginale groase, aderente cu cheaguri albe; balanite la 10% din contacţii masculini.	pH vaginal normal (4,5) fără miros; fung vizibil in preparat umed in 50% din cazuri, culturi pozitive	Miconazol, butoconazol sau clotrimazol cremă sau supozitoare 3-7 zile.
Trichomonas vaginalis	STD; incubaţie 5-28 zile; simptome apărute sau exacerbate la menstre.	Secreţie, durere, iritaţie disurie, uşoară dispareunie. Scurgeri abundente, o cincime gri-verzuie, o treime spumoasă	pH crescut; preparatul umed arată numeroase leucocite, tricomonade; miros prezent (10% KOH produce un miros de peşte)	Metronidazol, 2 g doză unică. Se tratează şi contacţii sexuali.
Vaginoze bacteriene	Infecţie sinergistică, Gardnerella vaginalis şi anaerobi *(Mobiluncus sp)*	Miros vaginal, secreţii uşoare, inflamaţie redusă; secreţie fină omogenă cu mici balonaşe.	pH crescut, miros. Preparatul umed conţine celule epiteliale vaginale cu cocobacili intracelulari, câteva leucocite.	Metronidazol 500 mg x 2/zi 7 zile. Nu se tratează contacţii decât in caz de recăderi.

KOH - hidroxid de potasiu; STD - boli transmise sexual

mucoase sau hematice, tenesme, diaree sau dureri abdominale. Se va face sigmoidoscopie, culturi şi frotiuri gram din secreţii. Germenii potenţial implicaţi sunt arătaţi în Tabelul 107-4. Sindromele diareice sunt tratate în Capitolul 103. 10% dintre pacienţi au doi sau mai mulţi germeni. Proctita mai poate apare la bărbaţi homosexuali fără nici un agent patogen aparent (42%). Diareea de la pacienţii infectaţi cu HIV are un set total diferit de implicaţii şi va fi discutată în Cap. 108.

Vaginita

Tabelul 107 - 5 cuprinde trăsăturile tipice în diagnosticul şi tratamentul pacientelor cu vaginită.

BIBLIOGRAFIE

Centers for Disease Control and Prevention: STD treatment guideline project, 1993 sexually transmitted diseases treatment guideline. MMWR 1993; 42:(RR-14):1-103.

Cohen MS, Hook EW III, Hitchcock PJ: Sexually transmitted diseases in the AIDS era. Infect Dis Clin North Am 1993; 7:739-914, and 1994; 8:751-925.

Sparling PF, Hook EW: Sexually transmitted diseases. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1696-1713.

108

Infecţia HIV şi sindromul de imunodeficienţă dobândită

Sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA) este expresia unui spectru de tulburări cauzate de disfuncţia imună celulară şi humorală indusă de infecţia cu virusul imunodeficienţă umane. (HIV.1) După raportările din 1981 a unor multiple cazuri de pneumonie cu *Pneumocystis carinii* şi sarcom Kaposi la bărbaţii homosexuali în California şi New York, studiile epidemiologice, virologice şi clinice au demonstrat clar că pandemia SIDA este imputabilă transmiterii HIV.1 pe căile sexuală, parenterală şi perinatală. Prin 1996 peste 20 milioane de persoane erau infectate în toată lumea iar OMS estimează că acest număr va creşte la 40 -100 milioane în jurul anului 2000.

EPIDEMIOLOGIE

Sindromul de imunodeficienţă dobândită a fost iniţial recunoscut ca un sindrom clinic distinct la bărbaţi anterior sănătoşi care prezentau infecţie severă cu un oportunist neobişnuit, cel mai frecvent cu *Penumocystis carini* (pneumonii) întâlnite până atunci doar la pacienţi cu deficienţe imune celulare. Studiile de laborator au confirmat o imunodeficienţă celulară profundă la aceşti bolnavi ducând la ceea ce se cheamă sindrom de imunodeficienţă dobândită.

Cum infecţii oportuniste similare au fost observate ulterior şi la toxicomanii iv şi la bărbaţii cu hemofilie şi la partenerele lor sexuale, a devenit clar că acest sindrom este cauzat de un agent transmisibil prin contact sexual sau prin transfuzii de sânge sau produse de sânge contaminate. După identificarea în 1983/84 a HIV -1 ca agent etiologic al SIDA, a urmat recunoaşterea unui spectru larg de boli, de la viremia asimptomatică la statusul imunocompromis sever cu infecţii oportuniste potenţial letale şi/sau neoplazii.

Criteriile CDC (Centrul pentru Controlul şi prevenirea bolilor) de supraveghere şi diagnostic a SIDA, modificate în 1987 includ un număr mare de infecţii oportuniste (Tabelul 108-1) indicatoare pentru defecte în imunitatea celulară ca si anumite neoplasme şi alte condiţii asociate cu infecţia avansată cu HIV-1 (Tabelul 108-2).

Apariţia oricărei dintre aceste condiţii la o persoană fără altă cauză de deficit imun, constituie diagnostic de SIDA. În 1992, CDC a lărgit definiţia de supraveghere a SIDA, incluzând toate persoanele infectate HIV cu nivele intens deprimate ale imunităţii celulare indicate prin numărul de limfocite CD4 + T helper (nr. CD4) sub 200/mm^3; CDC a mai adăugat carcinomul invaziv cervical, tuberculoza pulmonară activă şi pneumonia bacteriană recurenţială ca boli indicatoare SIDA la pacienţii infectaţi cu HIV.1. Prin 1993 SIDA a devenit cauza cea mai importantă de moarte a adulţilor americani de vârsta 25-44 ani (Fig. 108- 1). Pe la sfârşitul anului 1996 peste jumătate de milion de persoane infectate cu HIV.1, în SUA, întruneau criteriile CDC de diagnostic al SIDA.

Odată ce HIV - 1 a fost identificat ca agent cauzal al SIDA, studii retrospective a unor probe de sânge au arătat că HIV - 1 era prezent în părţi ale Africii Centrale cu 2 decade anterior recunoaşterii sindromului clinic de SIDA. În cursul anilor 1980 şi 1990 epidemia HIV - 1 s-a răspândit larg şi a devenit pandemie. Studii de seroprevalenţă indică faptul că infecţia HIV.-1 continuă să se extindă, deşi la rate diferite, pe toate continentele. O transmitere excepţional de rapidă a apărut între 1988 şi 1996 în multe zone din Asia de Sud, mai ales în India şi Thailanda. Prin 1996, nici o naţiune din lume nu era liberă de SIDA.

Deşi SIDA a fost recunoscută iniţial la bărbaţii homosexuali activi sexual şi toxicomani iv în USA, modul de transmitere heterosexual a devenit modul dominant de transmitere în majoritatea zonelor din lume, contând pentru peste 90% din infecţiile recunoscute după 1990. Virusul este prezent şi în spermă şi în secreţiile cervicovaginale şi poate fi transmise în ambele sensuri - bărbat -femeie sau femeie-bărbat în timpul actului heterosexual. Existenţa şi a altor boli cu transmitere sexuală (STD$_S$) în special a celor ce dau ulceraţii genitale, facilitează intens transmiterea sexuală a HIV-1.

Virusul, liber şi asociat celulelor, este prezent în sângele pacienţilor infectaţi. Astfel, înaintea implementării screeningului sângelui (după 1985) infecţia prin sânge contaminat sau produse ale acestuia (ex. Factorul VIII şi IX pentru hemofilie) a dus la cca. 3% din cazurile de SIDA din SUA.

TABELUL 108-1 Infecții oportuniste indicatoare a unui defect de imunitate celulară asociată cu SIDA

Infecții protozoare

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*
Toxoplasmoza diseminată sau *encefalita cu toxoplasme* - exceptând infecția congenitală
Enterita cronică cu *Cryptosporidium* (>1 lună)
Enterita cronică cu *Isospora belli* (>1 lună).

Infecții fungice

Esofagită candidozică
Meningita cu cryptococus sau infecție diseminată
Hystoplasmoză diseminată (*)
Coccidioidomicoză diseminată (*).

Infecții bacteriene

Mycobacterium avium - intracelulare sau *Mycobacterium. kansasii* diseminate
Mycobacterium tuberculosis extrapulmonară (*)
Tuberculoza pulmonară activă (*)
Septicemie recurentă cu *Salmonella* (*)
Pneumonie recurentă bacteriană (*)

Infecții virale

Herpes simplex cutaneomucos cronic (>1 lună) sau localizat bronhial sau esofagian.
Infecție cu citomegalovirus confirmată histologic la orice organ exceptând ficatul, splina și ganglionii limfatici
Leucoencefalopatie progresivă multifocală secundară virusului JC.

Infecții helmintice

Strongiloidiază (diseminată în afara tractului gastrointestinal)

(*) necesită confirmare de laborator a infecției HIV.

După 1985 toate produsele de sânge din America de Nord sunt verificate pentru prezența anticorpilor anti-HIV 1 înaintea eliberării. Concentratele de factor VIII și IX sunt de asemenea tratate prin căldură pentru inactivarea HIV. Riscul de transmitere a HIV 1 prin transfuzii este azi extrem de redus în America de Nord și Europa Occidentală dar nu absent. Persoane infectate recent cu HIV-1 încă pot dona sânge mai multe săptămâni înainte de a dezvolta anticorpi anti HIV-1 detectabili, ducând la teste de screening fals negative. Aceste instanțe sunt rare.

Din cauza latenței îndelungate între infecția cu HIV.1 și bolile asociate SIDA , epidemia formelor clinice de SIDA a întârziat cu 8 - 10 ani după extinderea virusului la alte populații. După 1985 în America de N, aproape două treimi din cazurile de SIDA aparțineau homosexualilor masculi și bisexualilor; după 1996 acest grup reprezintă o minoritate din totalul cazurilor de SIDA în SUA. Prin 1985 mai puțin de 1% din cazurile de SIDA din SUA erau infectate prin contact heterosexual; în 1996 transmiterea heterosexuală reprezintă peste 20% din cazurile de SIDA iar proporția este și mai mare la persoanele infectate HIV - 1 și asimptomatice. După 1981 până prin 1985 mai puțin de 4% din cazurile de SIDA din SUA erau femei. Femeile sunt azi grupul în care infecția este în cea mai rapidă progresie în SUA; 20% din cazurile noi de SIDA în 1996 aparțineau femeilor. În unele orașe din N-E ca și în multe zone rurale din S.E. femeile reprezentau peste o treime din noile cazuri în 1996.

Folosirea în comun a acelor pentru injectarea de droguri transmite virusul în mod eficient și continuă să fie o modalitate majoră de răspândire a infecției cu HIV-1 în America de N și Europa de Vest. Din cauza concentrării toxicomanilor iv în ariile paupere ale orașelor, un număr disproporționat de mare al femeilor infectate cu HIV- 1, în America de Nord sunt africano-americane sau latino-americane. Diferențe în repartiția regională a toxicomanilor iv explică în mare variația mai mare de o sută de ori regională în prevalența cazurilor de SIDA în SUA (Fig. 108-2).

Transmiterea heterosexuală a jucat un rol mare în creșterea rapidă a infecției neonatale cu HIV 1. Transmiterea HIV-1 este posibilă in utero, intrapartum sau, mai rar, după naștere prin alăptare- 25 - 30% din copiii născuți din mame seropozitive HIV care nu au primit terapie antiretrovirală sunt infectați cu HIV- 1.

Supravegherea seroprevalenței în clinicile prenatale în multe orașe nord - americane a indicat că până la 3% din femeile gravide sunt infectate HIV-1. De interes deosebit este faptul că peste jumătate din aceste femei nu știau că riscau o infecție cu HIV.

Infecția cu HIV 1 a apărut și după expunerea parenterală accidentală a personalului sanitar cu sângele infectat cu HIV de la pacienți. După rănirea cu un ac contaminat cu sângele unui pacient infectat HIV-1 riscul de infecție este de aproximativ 0,3%. Posibilitatea ca personalul sanitar infectat HIV ce manipulează proceduri invazive ,să transmită infecția pacienților a fost atent investigată.

Acest risc, dacă este prezent, este extrem de redus, deoarece nici unul la mai multe mii de pacienți cercetați ai unor dentiști sau chirurgi infectați HIV nu s-au îmbolnăvit de la aceștia.

Un al 2-lea virus al imunodeficienței umane (HIV-2)

TABELUL 108-2 Alte condiții ce definesc criterii pentru diagnosticul SIDA

Condiția	Comentariu
Neoplasme	
Sarcomul Kaposi (la persoane < 60 ani)	Cel mai frecvent prezent la bărbați homosexuali în SUA; rar în alte grupe de risc
Limfomul non Hodgkin de grad mare cu celule B (ex. limfomul Burkitt) (*)	
Limfomul non Hodgkin nediferențiat (*)	
Sarcomul imuno-blastic (*)	
Limfomul primar cerebral (*)	Limitat la creier; poate fi multicentric
Carcinom invaziv al colului (*)	Recunoscut după 1992
Boli sistemice	
Sindromul caşetic HIV (*)	Pierdere ponderală neintenționată > 10% din greutate
Boli neurologice	
Encefalita HIV (*)	Simptome variate, cel mai frecvent demență (vezi text)

(*) - necesită confirmare de laborator a infecției HIV.

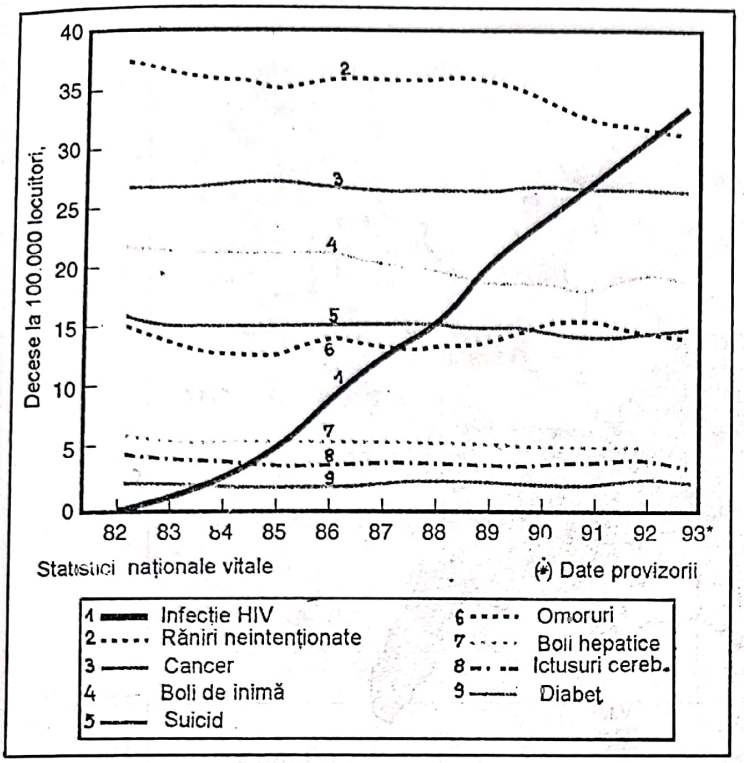


Figura 108 - 1

Ratele deceselor şi principalele cauze la persoane între 25 şi 44 ani în SUA între 1982 - '93. După 1993 SIDA a devenit principala cauză de deces la americanii între 25 şi 44 ani. HIV - virusul imunodeficienţei umane.

a fost identificat în Africa de Vest pe la mijlocul anilor 1980. Deşi şi infecţia cu HIV2 duce la SIDA, majoritatea persoanelor cunoscute seropozitive HIV-2 sunt asimptomatice.

Datele curente susţin conceptul că infecţia cu HIV 2 este mai puţin agresivă, cu o latenţă clinică considerabil mai lungă decât HIV-1. Deşi HIV-2 are mai multe caracteristici biologice şi genetice comune cu HIV-1, fiecare dintre cele 2 virusuri are unele gene unice reglatoare şi structurale. HIV.2 este mai strâns corelat cu virusul imunodeficienţei simiene (SIV) decât HIV-1. Infecţia cu HIV-2 rară până în prezent în SUA are origine vest africană. În continuarea capitolului termenul de HIV se va referi la virusul HIV 1.

FIZIOPATOLOGIE

Virusul imunodeficienţei umane este un membru al familiei lentivirus a retrovirusurilor, care include agenţii bolilor visna, virusul anemiei infecţioase equine şi virusul imunodeficienţei simian (SIV) Centrul HIV conţine două copii a genomului ARN într-un singur strat, alături de o enzimă codată de virus, reverstranscriptaza (figura 108 - 3) Proteinele p 24 care înconjoară acest centru şi p18 a matricei sunt acoperite de un dublu strat lipidic derivat din celula gazdă, prin care se exteriorizează transmembranar glicoproteinele de suprafaţă gp 41 şi gp 120. Glicoproteinele din anvelopa HIV au o mare afinitate pentru molecula CD4 de pe suprafaţa limfocitelor T helper şi a altor celule din linia monocite/ macrofage. După ce HIV se fixează de CD4 celular membranele virusului şi celulei fuzionează şi complexul nucleoproteic viral intră în citoplasmă. Genomul viral de tip ARN va suferi o transcripţie sub acţiunea revers transcriptazei virale. Apare ca ADN proviral dublu catenar care va penetra în nucleul celulei unde integrarea ADN proviral în cromozomii celulei gazdă este catalizată de o altă enzimă retrovirală, integraza (Fig. 108 - 4). În interiorul genomului gazdă provirusul poate rămâne în stare latentă fără o transcripţie apreciabilă a ARN sau sinteză de proteină virală.

Când limfocitul T helper conţinând un provirus integrat este activat (de ex. prin recunoaşterea unor peptide antigenice ori prin legarea unor citokine proinflamatorii la receptorii săi) survine creşterea expresiei ARN mesager mARN al HIV.

Proteinele reglatorii virale tat şi rev facilitează expresia mARN şi - respectiv trasportul în citoplasmă. Proteinele core, enzimele virale şi proteinele de anvelopă sunt codate de genele virale *gag*, *pol*, şi *env*. Poliproteina virală este fragmentată de proteaze virale iar proteina de anvelopă este glicosilată de către gliosilazele celulei gazdă. Sunt asamblate noi particule virale, fiecare conţinând 2 copii ale ARNului monocatenar în sâmburele său (core) ca genom viral, iar aceşti virioni vor fi eliberaţi din celulă prin înmugurire. Replicarea productivă virală este litică pentru celula T respectivă.

Un număr de alte celule ale gazdei, incluzând macrofage, celule dendritice, celule Langerhans sunt de asemenea infectate de HIV dar ele nu suferă citoliză din partea virusului. Macrofagele infectate par să joace rol major în răspândirea infecţiei HIV la alte ţesutului, mai ales în SNC.

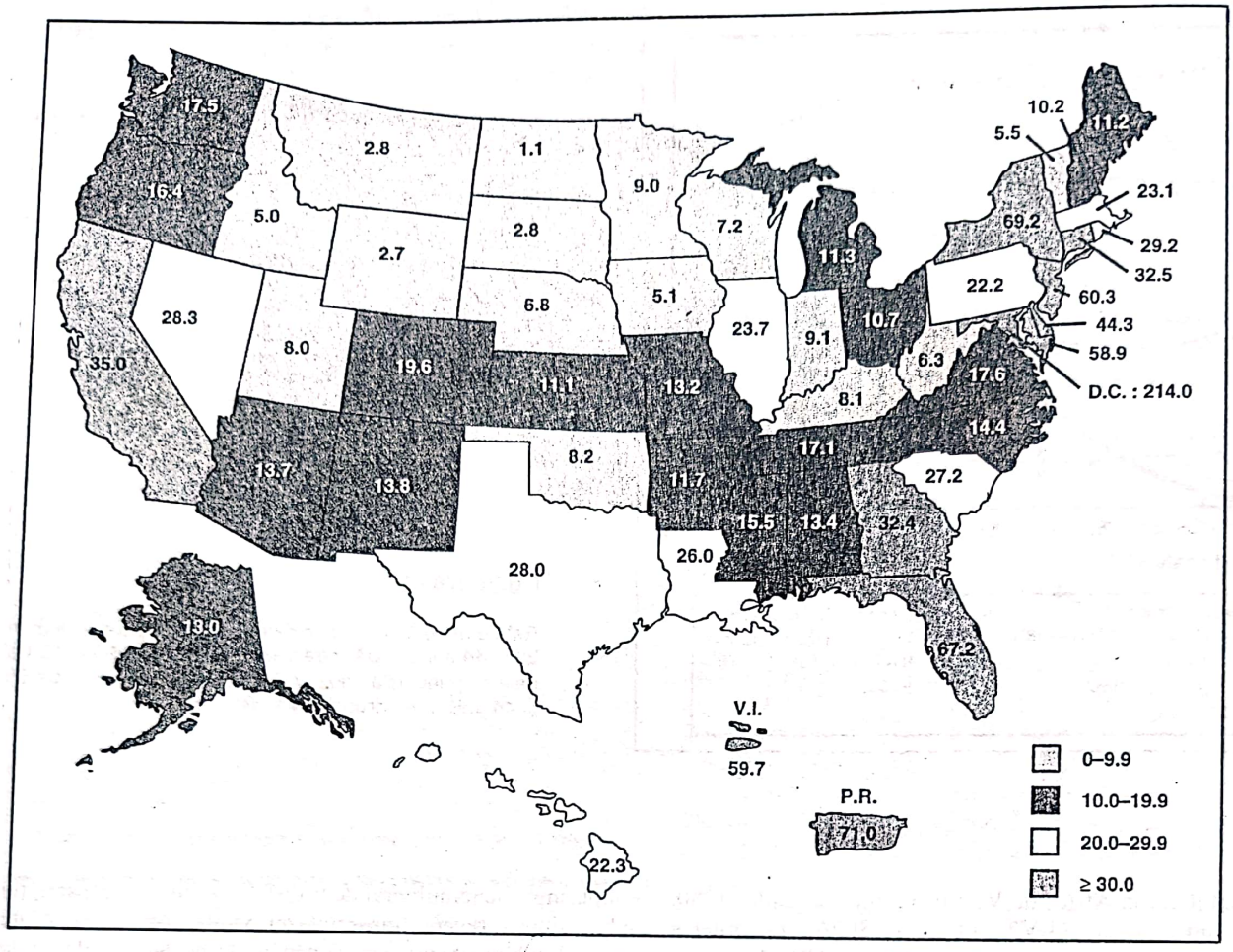


Figura 108-2

Numărul cazurilor de SIDA la 100.000 de locuitori în SUA, Iulie 1994 - iunie 1995, arată o variație regională enormă, de la 214,0 în districtul Columbia la 1,1 în Dakota de Nord (După SIDA MMWR 1995, 44 (38: 719).

Deficiența imună în infecția cu HIV

În primii ani de infecție cu HIV pacientul se poate simți în totalitate bine și poate avea doar o modestă reducere a numărului de limfocite CD4 în periferie. În această perioadă de latență clinică, totuși, se produce multiplicarea virală. La individul infectat asimptomatic, peste 1 miliard de virioni pot fi produși zilnic în timp ce un număr egal sunt eliminați din circulație prin mecanisme încă necunoscute. În mod similar, în cursul infecției cu HIV se petrece și o producție și eliminare rapidă de celule CD4 + T helper (celule CD4). Deși se poate menține mulți ani un echilibru între HIV și celulele CD4, numărul celulelor CD4 circulante scade în mod real la majoritatea pacienților; Aceasta se însoțește (sau este precedată) de o creștere a încărcăturii virale în plasmă.

Un răspuns imun specific la HIV 1 poate contribui la stabilizarea ratei de multiplicare virală în perioada ce urmează exploziei viremiei din primele săptămâni de la infecția primară cu HIV-1 (Fig. 108 - 5). În timpul următoarelor luni sau ani de latență clinică virionii sunt prezenți în număr mare în procesele dendritice foliculare ale centrilor germinativi din splină și ganglionii limfatici, unde se petrece o hiperplazie intensă.

Pe măsură ce boala HIV progresează, în câțiva ani, arhitectura țesutului limfatic este disruptă și viremia plasmatică se intensifică. În boala HIV tardivă se produce o distrucție a țesutului limfatic al gazdei și o viremie persistentă la nivel mare (vezi. Fig.108-5).

Pe măsură ce boala progresează, scăderea numărului de celule CD4 este acompaniată de o degradare profundă funcțională a populației limfocitare restante. În infecția HIV apare, deseori precoce și la toate cazurile cu SIDA, anergie - lipsa de răspuns la antigene de tip hipersensibilitate întârziată. Cu dezvoltarea anergiei, proliferarea limfocitelor T helper ca răspuns la stimularea antigenică este prăbușită dramatic ca și producția a numeroase limfokine - incluzând interleukina 2, interleukina 12 și interferonul gamma.

Răspunsurile celulelor T citotoxice sunt diminuate și activitatea celulelor natural Killer împotriva celulelor infectate cu virus si a celulelor tumorale este scăzută în ciuda numărului normal sau crescut al acestor celule. În ciuda unei hiper gammaglobulinemii poli sau oligoclonale, funcția limfocitelor B este scăzută de asemenea, măsurată prin capacitatea scăzută de a sintetiza anticorpi în răspuns la noi antigene.

Această disfuncție imună poate fi rezultatul scăderii

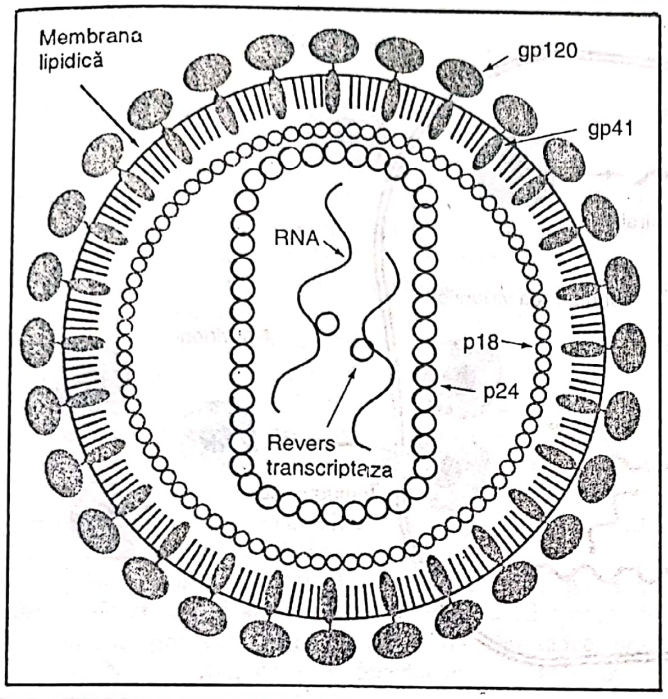


Figura 108-3

Structura virusului imunodeficienţei umane (HIV) (Adaptat după "The AIDS virus" - copyright 1987 de către Scientific American, Inc George V. Kevin toate drepturile rezervate).

atât a numărului cât şi funcţiei limfocitelor CD4 + T helper.

Deşi mecanismele exacte ale deficienţei imune în infecţia HIV nu sunt complet înţelese, prăbuşirea multiplelor arme ale sistemului imun stau la baza riscului crescut pentru infecţii oportuniste ce caracterizează SIDA.

Deficienţa mecanismelor de apărare ale gazdei

O trăsătură caracteristică a infecţiei HIV este abilitatea virusului de a continua să se multiplice în pofida răspunsului imun alert al gazdei faţă de virus. Răspunsurile umorale la proteinele virale sunt rapid demonstrabile la toate persoanele infectate. Anticorpii neutralizanţi apar rapid, dar în general la un titru relativ mic în comparaţie cu anticorpii neutralizanţi apăruţi faţă de alte infecţii virale - Reacţiile imune celulare la diversele proteine virale HIV sunt uşor demonstrate şi sunt temporar asociate cu scăderea viremiei în plasmă în urma infecţiei acute HIV.

Există explicaţii multiple pentru inabilitatea răspunsului gazdei de a controla infecţia HIV. Ciclul de replicare virală permite integrarea şi persistenţa provirusului în genomul gazdei într-o formă transcripţională latentă în care nu este recunoscut nici de mecanismele humorale nici de cele celulare (vezi Fig.108.4) Domeniul de legare de CD4 de pe anvelopa HIV, o ţintă naturală relativ conservată a anticorpilor neutralizanţi este aparent reprimată şi relativ inaccesibilă. Alte regiuni ale anvelopei nu sunt conservate şi variază la diversele izolate. HIV are potenţialul impresionant de alterare genetică; într-adevăr o diversitate genetică de epitopi de anvelopă este constatată intens la diversele izolate virale obţinute de la acelaşi pacient. Acest grad mare de variabilitate genetică este explicat prin erori în acţiunea reverstrancriptazei virale. Se poate envizaja uşor cum o presiune selectivă, de exemplu dezvoltarea de anticorpi împotriva unei regiuni nonconservate a anvelopei, poate determina emergenţa mutantelor virale cu secvenţe alterate de anvelopă, rezistente la activitatea anticorpilor neutralizanţi. Variabilitatea genetică poate constitui principalul obstacol pentru dezvoltarea unui vaccin eficient dar şi pentru terapia antivirală de lungă durată.

DIAGNOSTICUL ŞI TESTAREA PENTRU INFECŢIA HIV

Deoarece transmiterea HIV este prevenibilă, terapia antiretrovirală este din ce în ce mai eficientă şi profilaxia infecţiilor oportuniste majore poate fi realizată; este important ca persoanele cu risc de infecţie HIV să suporte testarea serologică. Testarea nu trebuie să se limiteze numai la persoanele cu risc foarte mare (ex. toxicomanii iv) dar trebuie încurajată şi la persoanele active sexual cu orice fel de risc, incluzând şi pe cei cu o boală transmisă sexual în antecedente şi heterosexuali poligami cu parteneri actuali sau trecuţi cu status incert. Testarea trebuie să respecte condiţiile de confidenţialitate prevăzută de lege. Consilierea pre şi post test sunt esenţiale pentru a asigura că persoana în cauză apreciază importanţa şi consecinţele rezultatelor testării şi va primi ajutorul corespunzător. Indiferent de rezultatul testului toţi subiecţii vor fi sfătuiţi să respecte folosirea mijloacelor de protecţie în actul sexual. Toxicomanii vor fi sfătuiţi să nu folosească acele în comun. Persoanele HIV trebuie încurajate să nominalizeze partenerii sexuali şi persoanele cu care au folosit ace de injecţie în comun. Aceasta este deseori dificil. Autorităţile sanitare regionale pot fi de mare ajutor în notificarea confidenţială a persoanelor la risc.

Diagnosticul infecţiei HIV se stabileşte prin detectarea anticorpilor serici anti HIV prin teste ELISA şi se confirmă prin western blot. Aceste tehnici sunt foarte sensibile în detectarea anticorpilor HIV, dar persoanele recent infectate pot fi negative. Pentru persoanele recent infectate, la care testul iniţial ELISA este negativ se indică retestarea la 6 săptămâni, 3 şi 6 luni. Teste ELISA fals pozitive sunt rare. Când apar, ele sunt cel mai frecvente printre pacienţii cu boli imune. Reactivitatea western blot faţă de cel puţin două proteine virale diferite confirmă infecţia. La o persoană cu risc mare de infecţie HIV.1. un rezultat neconcludent la testul western blot reprezintă seroconversia iniţială; aceste cazuri vor fi retestate şi cu ELISA şi cu western-blot după 6-8 săptămâni.

Nou născuţii din mame infectate HIV care nu au primit terapia antiretrovirală au 25-30% risc să se infecteze HIV, dar toţi nou născuţii demonstrează teste pozitive ELISA din cauza anticorpilor materni anti HIV moşteniţi. Anticorpii materni dispar în jurul vârstei de 6 luni. Diagnosticul precoce al infecţiei HIV 1 în aceste cazuri poate fi realizat prin testele de identificare în plasmă a ARN HIV sau prin detectarea antigenului p24 al HIV.

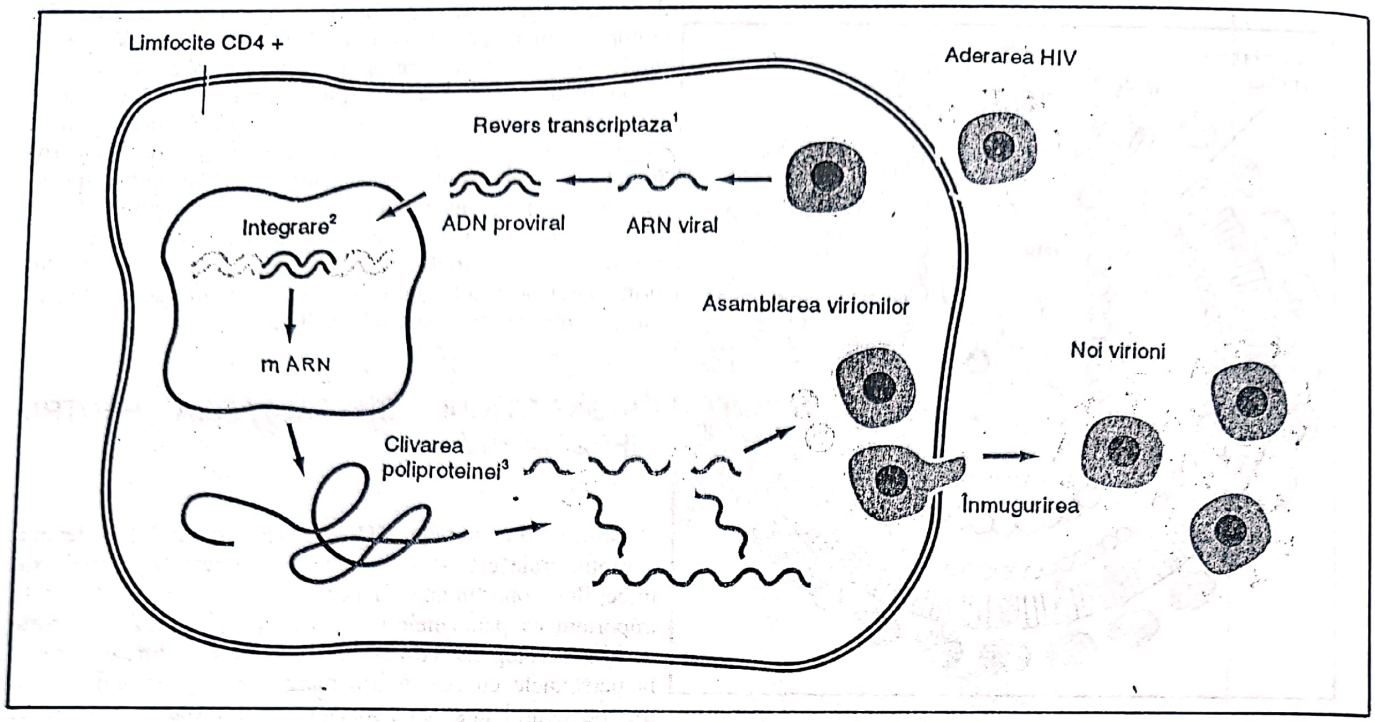


Figura 108-4

Elemente ale ciclului replicativ al HIV şi locurile de acțiune ale medicației antiretrovirale. După aderarea şi penetrarea în celula gazdă, ARN viral HIV este transcris de reverstranscriptaza virală într-un ADN proviral dublu spiralat; sub acțiunea catalitică a integrazei HIV, ADN proviral este integrat în genomul gazdei. ADN proviral, după activare, este transcris să producă ARN genomic şi ARN mesager (mARN), care este translatat în poliproteine. Poliproteinele sunt clivate de către proteazele HIV. Proteinele mai mici rezultate (p.17, p24 etc.) sunt asamblate în virioni de membrana celulară gazdă şi îşi completează ciclul replicativ viral prin înmugurire.

[1]Locul de acțiune al inhibitorilor de revers transcriptază (vezi textul)
[2]Locul de acțiune al inhibitorilor integrazei (încă nu este în experimentare clinică)
[3]Locul de acțiune al inhibitorilor de protează (vezi textul).

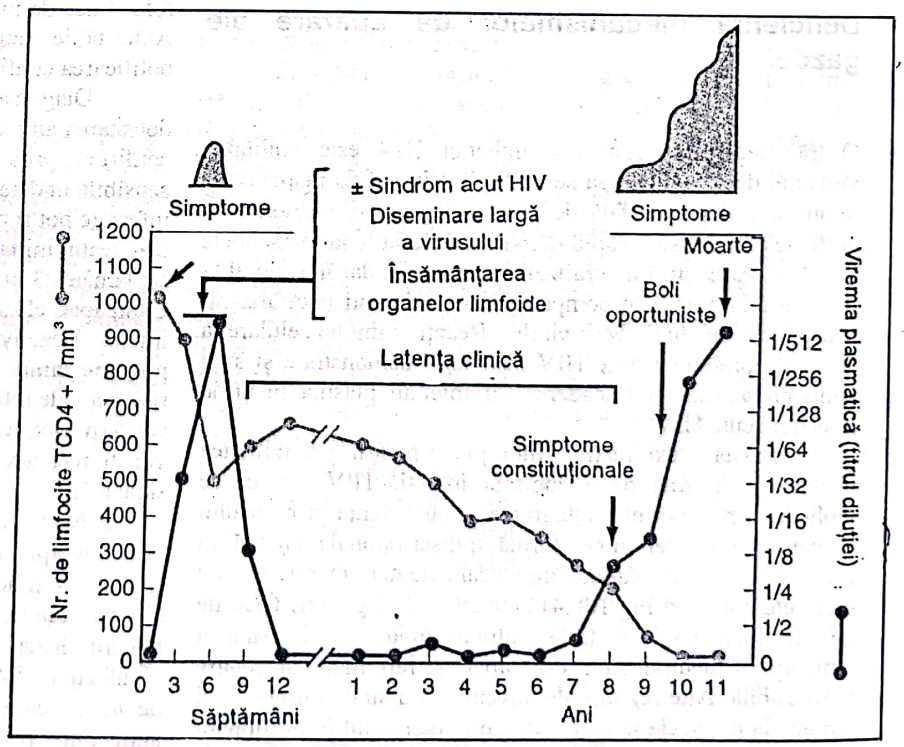


Figura 108 - 5

Istoria naturală a infecției cu HIV-1 la adult. De notat perioada lungă de latență clinică ce urmează infecției primare, declinul inconstant dar inexorabil al numărului limfocitelor T helper CD4+ şi progresia incertă a simptomelor odată ce s-a instalat imunodeficiența profundă (Modificat după Fauci AS; Natura multifactorială a bolii imunodeficienței umane; implicații terapeutice; Science 1993; 262 - 1011 - cu permisiune).

MANIFESTĂRILE CLINICE SECVENŢIALE ALE INFECŢIEI CU HIV-1

Sindromul retroviral acut

Boala acută simptomatică poate urma infecţiei iniţiale cu HIV. 20-60% din persoanele infectate HIV suferă un sindrom asemănător mononucleozei la 2-8 săptămâni după infecţia iniţială (vezi Fig.108 - 5). Simptome acute ca febra, odinofagia, adenopatii, artralgii şi cefalee predomină şi durează intre 3 zile şi 3 săptămâni (vezi Tab.108- 3). Un exantem maculopapulos este frecvent, tranzitor, afectând obişnuit trunchiul sau faţa. Poate apare o afectare neurologică documentată prin pleiocitoză în lcr şi izolarea HIV din lcr. Forma clinică cea mai frecventă este meningita acută aseptică autolimitantă, deşi în perioada acută a infecţiei HIV mai pot surveni şi meningoencefalite, neuropatie periferică, mielopatie şi sindrom Guillain - Barré.

În perioada sindromului retroviral acut nu sunt detectabili anticorpii anti - HIV, dar infecţia HIV poate fi demonstrată prin cultivarea directă a HIV din sânge, prin teste ARN plasmatic, sau prin detecţia în ser a antigenului p24 al HIV.

In urma infecţiei HIV, după 4-12 săptămâni se dezvoltă anticorpii specifici ce pot fi direcţionaţi împotriva produselor genelor principale ale HIV; gag (p55,p24 şi p15), pol (p34, p68) şi env (gp160, gp120 şi gp41).

Faza asimptomatică

Infecţia HIV determină o evoluţie lentă, deseori sinuoasă către starea de imuno - deficienţă, marcată de depleţia progresivă a celulelor CD4. Aproximativ 50% din pacienţi dezvoltă SIDA în 10 ani de la infecţia cu HIV (vezi Fig. 108-5). Încă 30% au simptome uşoare date de imunodeficienţă şi doar 20% se menţin asimptomatici 10 ani. Progresia către boală variază mult de la un pacient la altul şi este funcţie şi de vârsta la care s-a produs infecţia. Adolescenţii cu HIV progresează spre SIDA mai lent decât persoanele mai în vârsta, având mai puţin de 30% din cazuri de SIDA în primii 10 ani de la infecţie. În general, rata progresiei imunodeficienţei nu este influenţată de calea pe care s-a produs infecţia. Încărcătura virală plasmatică (nr. de copii ARN HIV/ml plasmă) obţinută la 6-12 luni după infecţia primară, prezice rata progresiei ulterioare către SIDA.

TABELUL 108-3 **Sindromul retroviral acut. Semne şi simptome comune**

Semn/simptom	Frecvenţa %
Febră	18
Adenopatii	75
Odinofagie	70
Mialgii-artralgii	60
Cefalee	35

Majoritatea celor care trăiesc cu infecţie HIV, mulţi fără să ştie despre propria infecţie, sunt asimptomatici, cu nr. celulelor CD4 + peste 200/ mm^3. Infecţiile oportuniste majore, cu risc letal apar rareori înainte ca numărul celulelor CD4 să scadă sub 200 /mm^3.

În timpul celei mai lungi perioade a infecţiei, când CD4 depăşesc limita de 200, degradarea sistemului imun este manifestată de obicei prin producţia crescută, policlonală de anticorpi (manifestată prin titrul crescut de gamaglobuline). În ciuda abundenţei de anticorpi, pacienţii cu HIV demonstrează o reacţie scăzută la antigenele proteice şi polizaharidice. Aceasta se manifestă clinic prin creşterea de 3-4 ori a incidenţei pneumoniilor bacteriene produse de patogeni pulmonari obişnuiţi ca *Streptococus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae*. Pneumoniile acute bacteriene sunt chiar mai frecvente la bolnavii HIV care continuă să-şi injecteze heroină şi/sau cocaină.

Poliadenopatia generalizată, clinic manifestă, apare la 35 - 60% din persoanele cu infecţie HIV asimptomatică, poate persista mai mulţi ani şi nu se asociază nici cu rata progresiei imunodeficienţei şi nici cu riscul de dezvoltare a unui limfom. În cursul primilor ani ai infecţiei HIV, trombocitopenia, probabil datorată unei distrucţii autoimune palchetare este frecventă. Sunt frecvente manifestări cutanate ale disfuncţiei imune, în special herpesul simplex recurent oral sau genital, (controlabil terapeutic cu acyclovir dar dă recăderi mai rapide) infecţii zosteriene polidermatomice şi leucoplazia păroasă a limbii. Unele din aceste manifestări cutaneomucoase (ex. infecţiile cu herpes genital) pot deveni mai frecvente şi mai severe pe măsura deteriorării funcţiei imune. Manifestările clinice ale infecţiei cu *Mycobacterium tuberculosis* (pulmonară, extrapulmonară sau diseminată) apar frecvent la valori peste 200 ale numărului de celule CD4).

Faza simptomatică: Imunosupresia severă

Când numărul CD4 scade sub 200 , apare riscul ca pacienţii să dezvolte infecţii oportuniste multiple (Tab.108-4). De exemplu, în absenţa profilaxiei specifice , 60% din bărbaţii nordamericani infectaţi cu HIV dezvoltă pneumonie cu *P. carinii*. Infecţii fungice locale sau diseminate cu *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum*, sau *Coccidioides immitis* pot apare în acest interval (incidenţa fiecărei infecţii variază în funcţie de aria geografică) Infecţiile protozoare cu *Toxoplasma gondii* (encefalite) sau cu *Cryptosporidium parvum* sau *Isospora belli* (enterite) pot fi letale.

Imunodeficienţa severă

Numărul CD4 sub 50 indică o imunosupresie severă şi se asociază cu o mortalitate mare în următoarele 24 - 36 luni. Infecţia cu virusul citomegalic (CMV) retiniană sau gastro intestinală, infecţia cu complexul *Mycobacterium avium* intracelulare (MAC) şi limfoamele, survin frecvent şi răspund de obicei doar tranzitor la terapia specifică.

TABELUL 108-4 Relația nr. de limfocite CD4 cu debutul anumitor infecții și neoplasme asociate HIV, în America de Nord

Nr. celule CD4/mm^3(x)	Infecția oportunistă sau neoplasmul	Frecvența % (xx).
> 500	Herpes zoster, polidermatomic	5-10
200 - 500	Infecții cu *M. Tuberculosis* pulmonară și extrapulmonară	2-20
	Leucoplazia păroasă a limbii	40 - 70
	Faringită candidozică	40 - 70
	Vaginită candidozică recurentă	15-30 (F)
	Sarcom Kaposi cutaneomucos	15 - 30 (M)
	Pneumonii bacteriene recurente	15 - 20
	Neoplasm de col	1- 2 (F)
100 - 200	Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*	15-60
	Herpes simplex cronic, ulcerant	5-10
	Infecție diseminată cu *Histoplasma*	0 -20
	Sarcom Kaposi visceral	3-8 (M)
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	2-3
	Limfom non Hodgkin	2-5
< 100	Esofagită cu candida	15-20
	Micobacterium avium intracelulare	25-40
	Encefalită cu *Toxoplasma gondii*	5-25
	Enterită cu *Cryptosporidium* (CMV)	20 - 35
	Encefalită cu *Cryptococcus neoformans*	2-5
	Esofagită și colită cu CMV	6-12
	Limfom cerebral	4-8

(x) Tabelul indică nr. de CD4 la care infecțiile specifice și neoplasmele își fac apariția. Fiecare din acestea pot reapare sau progresa în cursul evoluției ulterioare a infecției.
(xx) Chiar și în SUA apar diferențe mari regionale în incidența unor infecții oportuniste. De exemplu Histoplasmoza diseminată este frecventă în valea râului Mississippi și foarte rară la cei ce trăiesc exclusiv pe coastele de E sau de V.
(M) = aproape exclusiv la bărbați
(F) = exclusiv la femei.

Manifestări specifice sexelor

Multiple manifestări specifice sexului sunt relevante infecției HIV la femei. Recunoașterea manifestărilor specifice este foarte importantă din cauză că ele sunt rapid controlate cu terapia specifică dacă sunt recunoscute din vreme; fiecare manifestare poate servi ca semnal pentru testarea HIV la o persoană fără alte manifestări anterioare de imunodeficiență.

1. Cea mai precoce manifestare a infecției HIV la femei poate fi un nou debut, sau reapariția frecventă a vaginitei candidozice în absența altor factori predispozanți. Deoarece vaginita recurentă candidozică se poate dezvolta într-un moment de imunodeficiență moderată (CD4 peste 200/mm^3 poate servi ca semnal pentru a discuta testarea HIV și să conducă la un diagnostic precoce la femei- din alte puncte de vedere sănătoase.
2. Ulcerele recurente, foarte dureroase, genitale, perineale sau perianale date de virusul herpetic (HSV-2) par să fie mult mai frecvente la femei decât la bărbați. Apărând la un grad mai avansat de imunodeficiență aceste leziuni trebuie întotdeauna să impună testarea HIV ca și terapia antivirală specifică (vezi Cap.107.)
3. O consecință cu potențial letal a infecției HIV la femei poate fi dezvoltarea precoce a displaziei/neoplaziei de col, dezvoltată prin scăderea capacității de apărare împotriva virusului Papiloma uman (HPV). Femeile infectate HIV care au parteneri sexuali multipli demonstrează o prevalență crescută a leziunilor intens scuamoase intracelulare (SIL) la examinarea cervico vaginală. Femeile cu infecție HIV vor trebui astfel să facă 2 examene Papanicolau (Pap), la interval de 6 luni. Dacă ambele sunt normale, se vor repeta anual. Invers, femeile cu SIL în grad înalt la examenele Pap trebuiesc încurajate să se testeze HIV în plus față de tratamentul specific al acestor leziuni.

CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN INFECȚIA HIV

Cât timp pacienții sunt asimptomatici în cea mai mare parte a evoluției infecției cu HIV (vezi Fig. 108-5) și chiar persoanele cu imunosupresie avansată care se comportă normal între puseele de infecții oportuniste, vor primi o conduită medicală ambulatorie.

Evaluarea ambulatorie inițială

Imediat ce o persoană este găsită infectată cu HIV, medicul trebuie să discute cu el, într-o manieră fără grabă, manifestările infecției HIV și necesitatea supravegherii imunologice și virusologice (de ex. numărul de CD4, încărcarea virală plasmatică) pentru orientarea terapiei. Poate și mai important, medicul trebuie să sublinieze că majoritatea pacienților, chiar fără terapie antivirală, supraviețuiesc 10-12 ani după contactul infectant, fiind asimptomatici cea mai mare parte a timpului. Medicul trebuie de asemenea să sublinieze că perioada asimptomatică poate fi prelungită prin profilaxia infecțiilor oportuniste și prin terapia antivirală disponibilă și că noile preparate promițătoare sunt deja în curs de verificare clinică.

Prevenirea transmiterii infecției prin sex neprotejat și folosirea în comun a acelor trebuie discutată nu numai la prima vizită ci și după, periodic. În această direcție este importantă anamneza completă privind STD$_s$.

Evaluarea inițială trebuie să includă și bilanțul orientat al simptomelor HIV și un examen clinic complet (Tabelul 108 -5).

Pielea trebuie atent examinată pentru eventualele exanteme sau sarcom Kaposi.

Examinarea cavităţii bucale poate evidenţia o candidoză, gingivită, leucoplazie păroasă, ulceraţii superficiale herpetice, ulcere sau leziuni caracteristice de sarcom Kaposi. Examenul de fund de ochi poate arăta leziuni hemoragice caracteristice de retinită CMV. Adenopatiile, splenomegalia, hepatomagalia şi orice leziune genitală trebuiesc notate cu atenţie. Este necesară o atentă examinare neurologică pentru neuropatia periferică şi pentru perturbări ale funcţiei cognitive. Examenul genital cu frotiu Papanicolau vor fi obligatorii la femei.

Testul idr. la PPD (purified protein derivative) şi radiografia pulmonară sunt necesare. Pacienţii infectaţi HIV cu idr. pozitiv la PPD, sunt la mare risc de a dezvolta o tuberculoză activă şi necesită profilaxie specifică. Idr la PPD trebuie efectuat cât mai devreme posibil în evoluţia HIV, împreună şi cu alte testări similare (antioreion, candida, tetanos). Induraţia cu diametru peste 5 mm trebuie apreciată ca pozitivă. Orice pacient cu PPD pozitivă va fi cercetat în vederea unei tuberculoze active; dacă nu este prezentă nici o leziune activă, pacientul va primi timp de 1 an profilaxie cu HIN. Dacă se identifică o tuberculoză activă se va iniţia terapia asociată (descrisă în Cap.99).

Testul serologic pentru *Toxoplasma gondii* este important în cazul în care o persoană dezvoltă ulterior o leziune intracerebrală (vezi mai jos). De la prima vizită se va face cercetarea serologiei pentru lues, si dacă este pozitivă se va iniţia prompt tratamentul (vezi Cap.107). Răspunsul în anticorpi la polizaharidele pneumococice este mai bun la pacienţii cu nr. mare de CD4; prin urmare ,vaccinarea antipneumococică trebuie făcută cât mai repede după stabilirea diagnosticului de infecţie HIV.

Ştiind că cele mai importante indicii pentru gradul imunodeficienţei şi terapia necesară sunt numărul celulelor CD4 şi încărcătura virală plasmatică, de la prima vizită se va efectua una dintre aceste determinări cu repetare la 3-6 luni. Pacientul trebuie să înţeleagă că nr. CD4 şi încărcătura virală plasmatică sunt singurele măsuri directe ale imunodeficienţei, că fluctuaţiile modeste în aceste măsurători nu sunt semnificative pentru o schimbare în evoluţia clinică şi, în final, că multe persoane continuă să funcţioneze bine cu nr. de CD4 foarte scăzut (< 50 per mm^3).

TABELUL 108-5 Tratamentul ambulator al infecţiei HIV în fază timpurie

Monitorizare

Anamneza şi examen clinic complete cu repetare la fiecare 6 luni.

Evaluare de laborator

Hemoleucograma completă şi numărarea CD4 cu repetare la fiecare 3-6 luni

Testare PPD şi alte idr în vederea anergiei.

Serologie sifilis, teste hepatice, anticorpi anti *Toxoplasma*, anti CMV şi Rx pulmonară.

Conduita medicală

Conseling periodic cu referire la problemele psihiatrice şi sociale apărute

Vaccinare antipneumococică

Vaccinare anuală antigripală (valoare incertă).

CMV - citomegalovirus

Terapia antiretrovirală

Elucidarea mecanismelor replicării virusului HIV a identificat mai multe locuri potenţiale de acţiune la care replicarea să poată fi încetinită sau stopată (vezi Fig 108-4). Până în prezent se cunosc 5 analogi de nucleozide care inhibă revers transcriptaza HIV: zidovudina (AZT), didanosina (DDI), zalcitabina (DDC) stavudina (d4T) şi lamivudina (3TC) un inhibitor non nucleozidic de revers transcriptază (nevirapine) şi 4 preparate care inhibă proteaza HIV (saquinavir, indinavir, nelfinavir şi ritonavir) aprobate de către "Food and Drug Administration US" pentru tratamentul infecţiei HIV. Cercetări în curs au în studiu eficienţa altor proceduri de întrerupere a ciclului replicativ al HIV.

Investigaţii clinice recente au condus la progrese rapide atât în evaluarea cât şi în tratamentul infecţiei HIV. Testele de încărcătură virală (PVL) plasmatică se dovedesc mult mai utile decât nr. CD4 pentru iniţierea, monitorizarea şi modificarea conduitei terapeutice, a schemelor de tratament. PVL reflectă magnitudinea replicării virale la pacient; disfuncţia imună şi progresia bolii HIV sunt în relaţie directă cu încărcătura virală. Inhibitorii de protează reprezintă o clasă nouă de agenţi antiretrovirali, care, luaţi în combinaţie cu inhibitorii de revers transcriptază (RTI_s permit o eficientă terapeutică superioară în infecţia HIV. În timp ce monoterapia cu oricare dintre RTI_s disponibile produc o scădere mai mică decât de 10 ori a PVL., monoterapia cu cel mai potent inhibitor de protează scade de cel puţin 100 ori PVL. Scăderi mai mari ale PVL (de peste 1000 ori) pot fi obţinute prin combinarea unui inhibitor de proteaze cu una sau mai multe RTL (de ex. indinavir + zidovudină + laminovudină).

Astfel de terapie combinată poate produce o scădere marcată şi susţinută a PVL la nivele sub limitele curente de detecţie la majoritatea pacienţilor pentru cel puţin 24 luni.

Discuţia în continuare se referă la recomandările bazate pe studiile clinice controlate.

Sunt în desfăşurare încă alte studii şi este sigur că recomandările privind momentul începerii tratamentului antiretroviral, ce schemă şi ce preparate să fie utilizate şi când să fie schimbate schemele, vor suferi schimbări rapide în următorii câţiva ani.

Momentul optim de iniţiere a terapiei antiretrovirale rămâne nesigur; studiile clinice în desfăşurare vor influenţa decisiv această decizie. Recomandările curente sunt de a iniţia tratamentul antiretroviral la toţi pacienţii cu CD4 < 500 / mm^3 şi la cei cu CD4 > 500 dar cu PVL între 30.000 şi 50.000 copii ARN HIV/ ml. Deoarece PVL este corelat direct cu riscul de progresie al bolii în orice fază a infecţiei HIV, obiectivul terapiei antiretrovirale este supresia virală maximală. Un argument puternic poate fi astfel pentru începerea terapiei antiretrovirale cât de curând posibil, cu obiectivul de a preveni orice degradare imunologică semnificativă. Încă nu există informaţii certe, totuşi, asupra valorii relative a iniţierii precoce a terapiei antiretrovirale.

Ţelul obişnuit al terapiei antiretrovirale este de a menţine cel mai mic PVL cât mai mult posibil. Reducerea adecvată a PVL determină remisiunea treptată a sistemului imun compromis (demonstrată prin nr. CD4 în creştere) şi întârzierea semnificativă a dezvoltării tulpinilor de HIV

TABELUL 108-6 Exemple de triterapie antiretrovirală adecvată tratamentului inițial în infecția HIV (x)

1. Indinavir 800 mg la 8 ore plus zidovudină 300 mg la 12 ore plus lamivudină 150 mg la 12 ore.
2. Ritonavir 600 mg la 12 ore plus stavudină 40 mg la 12 ore plus lamivudină 150 mg la 12ore.

(x) Alte combinații folosind una din 4 inhibitoare de protează și 2 din cele 5 inhibitoare de revers-transcriptoză pot fi recomandate pentru tratament.

rezistente la terapia antiretrovirală.

Combinațiile cu 3 droguri folosind nevirapina (inhibitor nonnucleozidic de reverstranscriptaza) plus 2 din 5 inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază par de asemenea promițătoare și sunt în curs de verificare clinică. Tratamentul cu un singur antiretroviral are doar un efect tranzitor asupra PVL și a progresiei HIV și în mod previzibil conduce la dezvoltarea rezistenței HIV la terapia folosită.

Monoterapia cu doar unul din preparatele existente nu trebuie, deci, să fie folosită pentru o infecție stabilită HIV. Terapia cu două nucleozide RTI_s (ex. zidovudină-lamivudină), deși mai eficientă în amânarea progresiei HIV decât monoterapia, duce inevitabil la rezistența virusului la ambii agenți, obișnuit în 8-12 luni, astfel fiind semnificativ mai puțin eficientă decât combinația de trei medicații în prevenirea progresiei către SIDA și moarte. De aceea combinația de 3 preparate este recomandată curent pentru inițierea tratamentului la toți pacienții.

Triterapia care permite în mod curent cea mai puternică și mai durabilă supresie a replicării virale include un inhibitor puternic de protează și 2 inhibitori de reverstranscriptază (Tabelul 108-6) Astfel de scheme pot menține un PVL sub limitele detectării curente (400 copii ARN/ ml) timp de peste doi ani la 80% din pacienții care respectă riguros schema.

Cu toate acestea, întreruperea schemei poate conduce la dezvoltarea rezistenței HIV la agenții antivirali, reflectată prin creșterea PVL, descreșterea nr. CD4 și risc de progresie a bolii. Este cel mai bine pentru pacient de a adera total la un tratament optim decât, de exemplu, de a încerca să obținem acceptarea pacientului prin adăogiri repetate a unui singur agent antiretroviral. Rezistența survine eventual, chiar și cu schemele cele mai efective. De aceea PVL trebuie testat la intervale de 3-4 luni în timpul tratamentului. Schimbarea la o altă schema este indicată de obicei când PVL crește de 3-5 ori (documentat prin două testări PVL la cel puțin 2 săptămâni interval) sau există dovada progresiei clinice a infecției HIV. Noul regim va include o combinație de noi preparate antivirale pe care pacientul nu le-a mai primit, ideal un nou inhibitor de protează și două noi RTI_s nucleozidice.

Dacă opțiunile terapeutice sunt puternic limitate, o combinație de 2 inhibitori de proteaze (ritonavir 400 mg la 12 ore și saquinavir 400 mg la 12 ore) s-a dovedit foarte eficientă în suprimarea replicării virale la unii pacienți cu boală HIV avansată.

Deși un număr de factori (ex. reacții adverse medicamentoase, dezvoltarea de rezistență virală la multiple droguri, complianța redusă față de regiuni complicate) vor face dificilă atingerea supresiei maximale a PVL la toți pacienții, pentru atingerea acestui scop trebuie făcute toate eforturile.

Profilaxia infecțiilor oportuniste

În primii 15 ani ai pandemiei HIV, intervenția medicală cea mai eficientă pentru pacienții cu infecție HIV era profilaxia împotriva infecțiilor oportuniste (OI_s). Cel mai mare succes a fost prevenirea pneumoniei cu *P. carinii* la persoanele cu CD4 sub 200 (Tabelul 108 - 7); folosirea de rutină a profilaxiei a dus la scăderea de peste 3 ori (de la 60% la sub 20%) a frecvenței pneumoniei cu *P. carinii* ca infecție oportunistă inițială la bărbații cu infecție HIV. Profilaxia antimicrobiană, specifică (vezi Tab. 108-7) este de asemenea eficientă și intens recomandată pentru prevenirea encefalitei cu *T gondii* la toți pacienții cu anticorpi antitoxoplasma și pentru prevenirea tuberculozei active la toți pacienții cu ldr. la PPD pozitivă (vezi Tab.108-7). Profilaxia este moderat eficientă împotriva infecției diseminate cu MAC și a debutului unei retinite cu CMV; în ambele cazuri valoarea profilaxiei va fi atent cântărită față de toxicitatea potențială a medicației profilactice și de posibilitatea emergenței de tulpini rezistente.

TABELUL 108-7 Profilaxia primului episod de boli oportuniste la adulții cu infecție HIV

Patogenul	Indicația	Prima alegere	Alternative
Pneumocystis carinii(x)	CD4 < 200	Cortrimoxazol, o doză dublă odată/zi (800 + 160)	Dapsonă 100 mg/zi; pentamidină aerosoli 300 mg; atovaquone 750 mg/zi
Mycobacterium tuberculosis(x) sensibil la HIN	ldr PPD > 5 mm sau anterior pozitiv fără tratament sau contact în focar tbc	Izoniazidă 300 mg/zi plus vitamina B6 50 mg/zi po timp de 12 luni	Rifampicină 600 mg/zi la 12 luni
Mycobacterium tuberculosis(x) rezistent la HIN	La fel	Rifampicină 600 mg/zi 12 luni	Rifabutin 300 mg/zi 12 luni
Toxoplasma gondii(x)	Anticorpi IgG specifici și CD4 < 100/mm^3	Cotrimoxazol o doză dublă/zi	Dapsonă 50 mg/zi po plus pirimetamină 50 mg/săpt. plus leucovorin 25 mg/săpt.
Mycobacterium avium complex (xx)(MAC)	CD4 < 75	Azythromicină 1200 mg/săpt. po	Clarithromicină 500 mg x 2/zi p-o.

(x) Intens recomandat ca terapie standard la toți pacienții
(xx) Recomandat a fi avut în vedere la toți pacienții

Profilaxia este foarte eficientă împotriva recurenţelor infecţiei cu HSV-2 (cu acyclovir) şi împotriva esofagitei candidozice recurente (cu fluconazol) dar vor fi în general rezervate pentru acei pacienţi la care există astfel de recurenţe.

Conduita în manifestările clinice specifice de imunodeficienţă: orientarea pe problemă

Infecţiile oportuniste ce survin la persoane cu infecţie HIV variază considerabil ca moment al debutului (vezi Tab. 108-4) De exemplu, unii pacienţi pot dezvolta herpes zoster multidermatomic cu CD4 > 500 şi apoi nici o altă infecţie oportunistă până ce se dezvoltă pneumonia cu *P. carinii* la CD4 sub 100. Pe de altă parte, rar, pacienţii pot rămâne asimptomatici până ce nr. lor de CD4 este mult sub 50, când pot dezvolta o infecţie oportunistă majoră, potenţial letală - de ex. encefalită cu *T gondii*. În general infecţiile potenţial letale nu apar peste un nivel CD4 de 200 (vezi Tab. 108-4). Deşi apariţia unor anumite infecţii - cum este candidoza orală este uneori privită ca prevestitor al bolilor cu ascensiune rapidă, aceasta nu este obligatorie. Unii pacienţi pot avea o infecţie oportunistă severă - ca pneumonia cu *P. carinii* şi în urma terapiei reuşite să revină la o viaţă relativ normală pentru mulţi ani, fără să dezvolte alte infecţii oportuniste majore. În general OIs ce apar la nivele CD4 peste 200 răspund la terapie de rutină pentru agentul în cauză (ex. penicilină pentru pneumonia pneumococică, combinaţia standard de tuberculostatice pentru tuberculoza pulmonară) în timp ce OIs apărute la CD4 sub 200 necesită terapie supresivă cronică în continuarea tratamentului infecţiei acute (ex. pneumocistoza, retinita cu CMV, meningita cu *Cryptococcus neoformans*). Un principiu terapeutic important în terapia OIs este recunoaşterea că marea majoritate răspund la terapia antimicrobiană adecvată şi mulţi pacienţi au ani buni de viaţă productivă după un tratament reuşit al unei infecţii oportuniste potenţial letale.

Simptome constituţionale

Simptomele nespecifice pot fi primele manifestări clinice ale imunodeficienţei severe.

Pacienţii pot dezvolta febră neexplicată, sudoraţii nocturne, anorexie, scădere ponderală sau diaree. Aceste simptome pot dura săptămâni sau luni înaintea dezvoltării unor OIs identificabile. Aceste simptome constituţionale pot reprezenta cele mai precoce manifestări ale unor Ois specifice dar neidentificate.

BOLILE CUTANEOMUCOASE

Afectările pielii şi mucoaselor sunt printre cele mai frecvente manifestări clinice ale bolii HIV (Tab. 108 - 8).

Bolile gurii

Stomatita cu *Candida* (muguet) este deseori cea mai precoce OI diagnosticată. Poate fi precipitată de folosirea unor antibiotice cu spectru larg. Forma precoce poate fi în întregime asimptomatică, pe măsură ce devine mai extensivă poate da dureri şi disconfort în timpul alimentaţiei. Exsudatul alb brânzos pe mucoasă poate fi îndepărtat cu uşurinţă, mucoasa subjacentă poate fi normală sau inflamată. O soluţie salină sau de hidroxid de potasiu relevă sferulele de drojdie sau pseudohife tipice pentru *Candida*.

TABELUL 108-8 **Manifestări dermatologice comune în infecţie HIV**

Boala	Descriere	Tratament
Herpes simplex	Vezicule clare sau cruste cu bază eritematoasă; ulceraţii frecvente când este cronic; localizat la mucoasele orală, genitală, faţă şi mâini.	Acyclovir 200 mg x 5/zilnic
Herpes zoster (zonă)	Buchete de vezicule cu distribuţie metamerică; poate cuprinde şi alte metamere vecine sau disemina	Acyclovir, 800 mg x 5/zi; in caz de diseminare sau afectare oftalmică se administrează iv. 10 mg per kg la 8 ore.
Foliculita stafilococică	Pustule eritematoase pe faţă, corp, inghine, deseori pruriginoase	Dicloxacilină 500 mg/zi sau eritromicină 500 mg/zi.
Angiomatoza bacilară	Papule vasculare friabile sau noduli subcutanaţi - poate afecta ficatul, splina şi ganglionii limfatici	Clarithromicină 500 mg x 2/zi sau doxiciclină 200 mg/zi.
Moluscum contagiosum	Papule cronice, de culoarea cărnii, deseori ombilicate pe faţă sau aria anogenitală	Crioterapie sau curetaj
Dermatită seboreică	Scuame albe sau pete eritematoase pe scalp, sprâncene, faţă, trunchi, axile inghine.	Cremă de hidrocortizon 2,5% şi de ketoconazol
Psoriazis	Pete scuamoase marginate pe coate, genunchi şi arii lombosacrate	Cremă triamcinolon acetonide 0,1%.
Exantem candidozic	Pete urticariene eritematoase sau scauamoase pe faţă, corp, axilar, inghinal	Hidrocortizon cremă 1% şi azole cremă.
Candidoză mucoasă	Pete albe sau eritematoase pe mucoasa bucală	Clotrimazol de 5 ori/zi; în cazuri refractare flucon azol 100 mg/zi.

Leucoplazia păroasă orală - o leziune albă, lichenificată ca o placă, văzută cel mai frecvent pe fețele laterale ale limbii/mai (rar pe mucoasa jugală). Poate fi o manifestare precoce de deficit imun. Leziunea este nedureoasă şi se poate remite sau reapare spontan. Pacienţii pot dezvolta ulceraţii dureroase în gură. Acestea pot fi cauzate de HSV dar mai ales reprezintă leziuni aftoase de etiologie incertă.

Sarcomul Kaposi, o afecţiune malignă proliferativă văzută cel mai frecvent la bărbaţii homosexuali infectaţi HIV are predilecţie pentru mucoasa bucală şi piele. Leziunile orale pot fi purpurii, roşii sau albastre, pot fi proeminente sau plate. De obicei nedureroase, aceste leziuni produc simptome când se măresc, sângerează sau se ulcerează.

Boli esofagiene

Boli simptomatice esofagiene apar rareori la nr. de CD4 peste 50. Durerea la deglutiţie şi arsura substernală sunt frecvente şi pot indica esofagite candidozice, mai ales când se asociază şi candidoza orală. Trebuiesc efectuate esofagoscopie cu biopsie, citologie şi culturi, dacă simptomele nu cedează rapid (în 3-5 zile), la terapia antifungică. Dacă esofagoscopia arată leziuni ulcerative, ele sunt de obicei produse de CMV (50%) afte (45%) sau HSV (5%).Cum fiecare din aceste leziuni sunt tratabile cu terapii adecvate se impune precizarea unui diagnostic etiologic (Tabelul 108 -9)

Boli genitale

Ulcerele recurente genitale sunt cel mai frecvent date de HSV. Preparatul Tzank evidenţiază celule gigante multinucleate în cultură sau examinarea în imunofluorescenţă a raclajului ulcerului confirmă diagnosticul; rareori este necesară biopsia. Sifilisul survine, la fel, cu frecvenţă sporită (vezi cap.107) Şancroidul este neobişnuit în America de Nord).

TABELUL 108-9 Esofagite asociate cu HIV

Agentul	Caracteristici	Tratament
Infecţia *Candida*	Muguet de obicei, placi esofagiene	Fluconazol 200 mg/zi
Infecţie CMV	La endoscopie ulcere esofagiene largi superficiale	Ganciclovir 5 mg/kg x 2/zi
Herpes simplex	La endoscopie ulceraţii adânci	Acyclovir 200-800 mgx 5/zi
Afte	Ulcere gigante la endoscopie; bioptic nici un virus.	Prednison 40-60 mg/zi sau thalidomidă 200 mg/zi (*)

(*) Thalidomida nu trebuie niciodată administrată în cursul sarcinii;

Bolile vaginale şi cervicale

Specii de candida, cel mai des *Candida albicans*, pot cauza o vulvovaginită iritantă la femeile cu infecţie HIV la fel de bine ca şi la femeile sănătoase seronegative pentru HIV. Exsudatul alb brânzos poate fi examinat la microscopul optic pentru vizualizarea sferulelor înmugurite sau a pseudohifelor specifice.

Infecţia cu virusul papilloma uman (HPV) este asociată nu numai cu proliferarea rapidă a vegetaţiilor veneriene dar de asemenea cu frecvenţa mai mare a displaziei de col la femeile infectate HIV. Frotiurile Pap ce confirmă displazia cervicală vor fi urmate imediat de coloscopie, la nevoie cu biopsie şi de tratamentul corespunzător al oricăror leziuni displazice.

Bolile cutanate

Pacienţii infectaţi cu HIV pot avea o varietate de afecţiuni dermatologice; multe din acestea sunt uşor tratabile (vezi Tab. 108 - 8). Persoanele infectate cu HIV prezintă cu o frecvenţă sporită reacţii cutanate la o varietate de medicamente, mai ales cele conţin sulfamide. Dermatita seboreică severă, deseori manifestată ca o erupţie scuamoasă intre sprâncene şi rădăcina nasului, şanţul nasolabial, apare frecvent. Psoriazisul, o erupţie scuamoasă de obicei la nivelul coatelor, de asemenea survine mai frecvent.

Herpesul zoster, manifestat prin buchete de leziuni veziculoase pe bază eritematoasă cu distribuţie metamerică sau multimetamerică este deseori precedat de o durere neexplicată în dermatomul afecat. *Moluscum contagiosum*-papule perlate ombilicate date de infecţia cu un poxvirus, pot apare în mănunchiuri pe fată gât abdomen şi genital la persoanele infectate HIV. Vegetaţiile faciale şi genitale date de HPV apar de asemenea cu frecvenţă mai mare. Pruritul generalizat, poate fi o reacţie medicamentoasă dar, de asemenea poate fi datorat unei pieli uscate sau unui sindrom de etiologie incertă „pruritic papule" frecvent la aceşti pacienţi.

Leziunile cutanate de sarcom Kaposi pot fi plane sau reliefate; pot fi roşii brune sau albastre; pot semăna cu înţepături de insecte, cu nevi, cu echimoze cutanate. La examinare, leziunile de sarcom Kaposi au adesea o textură fermă când sunt prinse între degete în timp ce multe leziuni benigne - ca echimozele - nu se disting de pielea normală la această manevră. Diagnosticul definitiv se stabileşte bioptic.

Tratament

Multe din problemele minore cutaneomucoase pot fi tratate uşor dar dau frecvent recurenţe (vezi Tab 108-8) Candidoza bucală şi vaginală răspund de obicei la terapia locală. Infecţiile fungice cutanate răspund de obicei la creme antifungice. Candidoza esofagiană necesită tratament sistemic (fluconazol 200 mg/zi x 10 zile).

Herpesul simplex recurent sau cronic localizat

perioral, perianal sau genital răspunde de obicei rapid la acyclovir oral (400 mg x 5/zi - 10 zile) dar pentru prevenirea recurenţelor poate fi necesară o terapie cronică cu acyclovir. Rareori se dezvoltă tulpini HSV rezistente la acyclovir, necesitând tratament cu Foscarnet iv.

Deşi eficienţa terapiei herpesului zoster necomplicat multimetameric este incertă, majoritatea clinicienilor prescriu doze mari de acyclovir în aceste situaţii (800 mg p.o de 5 ori/zi timp de 5-7 zile).

Ulcerele aftoase sunt dificil de tratat. Ulcerele orale pot răspunde la corticoterapie locală în timp ce ulcerele gigante orale şi cele esofagiene reclamă un tratament sistemic cu thalidomidă sau corticosteroizi. Thalidomida va fi folosită doar în condiţia că este asigurat controlul sarcinii deoarece la femeile potenţial gravide are efecte adverse certe asupra dezvoltării fetale. Este important să se obţină culturi pentru HSV sau CMV pentru a fi siguri că ulcerele nu sunt virale înainte de a iniţia terapia cu corticoizi sau cu thalidomidă. Ulcerele esofagiene date de CMV răspund bine la ganciclovir iv sau la terapia cu foscarnet de 2-3 săptămâni sau până la confirmarea endoscopică a vindecării. Ulceraţiile esofagiene cauzate de HSV răspund bine, de obicei, la tratamentul cu acyclovir iv. (vezi Tab.108-9).

Dermatita seboreică răspunde adesea la crema cu hidrocortizon. Vegetaţiile date de HPV ca şi leziunile de moluscum contagiosum pot fi tratate prin proceduri ablative (laser, crioterapie etc.).

BOLILE SISTEMULUI NERVOS

Complicaţiile sistemului nervos apar ultimele la majoritatea persoanelor infectate HIV şi variază de la perturbări uşoare cognitive sau neuropatie periferică la demenţă severă sau infecţii potenţial letale ale SNC. Medicul trebuie să urmărească dezvoltarea primelor semne de complicaţii neurologice tratabile ale infecţiei HIV. Cum este cazul adesea cu alte lentivirusuri, HIV penetrează celulele gliale ale SNC foarte devreme în cursul infecţiei. Acest proces poate fi asociat cu pierdere celulară neuronală, vacuolizare şi infiltrate limfocitare ocazionale. Mecanismul prin care infecţia HIV ca atare determină boala neurologică nu este cunoscut dar mecanismele acceptate în afectarea neurologică din SIDA sunt distrucţia neuronală directă si efectele proteinei virale asupra funcţiei celulei nervoase.

Disfuncţia cognitivă

Degradarea intelectuală apare rareori devreme în cursul infecţiei HIV dar este obişnuită la pacienţii cu imunodeficienţă avansată (CD4 sub 50). Demenţia complex din SIDA (ACD) începe deseori insidios şi progresează în luni sau ani deşi, mai rar, poate debuta acut (Tab.108-10) ADC se caracterizează prin slăbirea concentraţiei, diminuarea memoriei, lentoarea în gândire, disfuncţii motorii şi, mai rar, tulburări de comportament caracterizate prin apatie şi izolare. Unii pacienţi devin agitaţi, confuzi sau de-a dreptul psihotici. Tulburările motorii pot include ataxie progresivă, tulburări de mers.

TABELUL 108-10 Manifestări clinice majore în demenţia complex din SIDA

Funcţia cognitivă	Inatenţie, scăderea concentraţiei, amnezie, uitare rapidă	Demenţă globală
Funcţia motorie	Mişcări lente, ataxie, incoordonare	Paraplegie
Comportament	Apatie, alterarea personalităţii, agitaţie	Mutism

Pe măsură ce ADC progresează pacienţii pot deveni dementi sau să dezvolte complicaţii neurologice focale caracterizate prin hipotonia spastică a membrelor inferioare şi incontinenţă, secundare mielopatiei vacuolare.

Simptomele clinice de depresie sunt umbrite de multe dintre caracteristicile ADC precoce şi ar trebui să li se acorde o deosebită atenţie în diagnosticul diferenţial şi tratament. ADC trebuie deosebită de complicaţiile infecţioase oportuniste în cadrul HIV. Examenul computer tomografic (CT) cerebral relevă în ADC doar o atrofie cu lărgirea şanţurilor şi ventriculilor. Examinarea lcr este, de cele mai multe ori, normală, dar poate arăta o creştere uşoară a proteinelor şi câteva limfocite.

O mare varietate de probleme neurologice poate complica stadiile avansate ale infecţiei HIV. O clasificare neuroanatomică a acestor manifestări este prezentată în Tabelul 108. - 11 şi unele dintre cele mai frecvente sau tratabile probleme vor fi discutate în continuare.

Leziunile focale ale SNC

Multe complicaţii oportuniste ale infecţiei HIV produc leziuni focale central nervoase. Pacienţii cu semne focale neurologice, convulsii noi apărute, sau un debut recent de degradare rapid progresivă a senzorului, necesită examinare CT cu substanţă de contrast sau RMN cerebrale.

Toxoplasmoza, limfomul cerebral şi leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) sunt cauzele cele mai frecvente de leziuni SNC în aceste cazuri (Tab.108-12).

Encefalita toxoplasmozică apare până la 1/3 din pacienţii cu infecţie HIV care au serologie pozitivă pentru *T. gondii*, dar este foarte rară la cei care nu au anticorpi specifici. Mai puţin de 30% din adulţii tineri născuţi în zona continentală a SUA au anticorpi anti *T. gondii*, dar peste 80% din tinerii portoricani au dovada unei infecţii antecendente. Astfel, importanţa toxoplasmozei ca infecţie oportunistă variază cu regiunea. Pacienţii cu toxoplasmoză cerebrală se prezintă deseori cu cefalee progresivă şi anomalii neurologice focale; ei au, de obicei - dar nu întotdeauna febră. Examenul CT cu substanţă de contrast demonstrează deseori prezenţa unor imagini multiple cu expansiune inelară, dar pot arăta doar edem focal. Tratamentul leziunilor cerebrale inelare, expansive, la persoanele cu SIDA include începerea unei terapii empirice cu pirimetamină, sulfadiazină şi acid folinic. Biopsia cerebrală va fi rezervată pentru pacienţii cu tablou atipic, cei cu serologie negativă pentru *T gondii* sau cei ale

TABELUL 108-11 Clasificarea neuroanatomică a complicațiilor comune a infecției cu HIV

Meningite şi cefalee
Meningita aseptică
Meningita criptococozică
Meningita tuberculoasă
Meningita sifilitică.
Boli cerebrale difuze
Cu păstrarea conştienței - complexul demențial SIDA
Cu depresia concomitentă recent instalată, encefalită toxoplasmozică.
Encefalita cu citomegalovirus (CMV)
Boli cerebrale focale
Toxoplasmoza cerebrală
Limfomul primar cerebral
Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML)
Abcesul cerebral tuberculos (*M.tuberculosis*)
Cryptococcomul.
Mielopatii
Mielopatia vacuolară progresivă subacută/cronică
Mielopatia CMV subacută cu poliradiculopatie
Neuropatii periferice
Polineuropatia predominant sensitivă.
Neuropatii toxice (zalcitabină, didanozină, stavudină)
Neuropatia autonomică
Poliradiculopatia CMV
Miopatii
Polimiozite
Miopatie neinflamatorie
Miopatia medicamentoasă (zidovudina)

căror leziuni nu răspund după un tratament antiprotozoar de 10-14 zile. Din cauză că formele chistice ale toxoplasmozei nu sunt eradicate prin tratamentul curent, pacienții trebuie să rămână sub o terapie cronică supresivă.

Limfomul cerebral primar complică infecția HIV în 4-8% din cazuri. La examenele CT sau RMN leziunile sunt caracteristic localizate în spațiul periventricular, sunt deseori unice dar pot fi oligofocale şi de obicei greu vizibile cu substanță de contrast (vezi Tab. 108-12). Iradierea duce deseori la remisiuni dar majoritatea persoanelor cu limfom cerebral primar supraviețuiesc sub 6 luni după diagnostic.

PML este o boală demielinizantă dată de un papovavirus. Tabloul clinic poate include demența progresivă, pierderea vederii, convulsii şi hemipareze. Examenul RMN arată de obicei leziuni multiple, afectând predominant substanța albă. Aceste leziuni sunt invizibile de obicei la CT scan, ceea ce permite diferențierea PML de alte leziuni ale SNC la pacienții cu HIV. Nu există tratament specific pentru PML, dar simptomele se pot atenua cu o terapie antiretrovirală eficientă.

Boli SNC fără semne focale

Evaluarea unui pacient infectat HIV care prezintă febră şi cefalee este complicată de manifestările, deseori discrete, ale unor leziuni SNC serioase pe teren imun deprimat.

Pacienții cu meningite bacteriene (vezi cap. 97) vor fi tratați ca şi pacienții cu imunitate normală. Afectările meningiene la majoritatea celor infectați HIV se plasează, totuşi, în categoria largă a meningitelor aseptice, menigitelor cronice şi a meningoencefalitelor.

Meningite aseptice

Pacienții cu meningite aseptice se plâng cel mai des de cefalee; senzoriul este de obicei intact şi examenul neurologic este normal (vezi cap.97). Infecția HIV poate ea însăşi să producă meningită aseptică, cel mai des ca o manifestare a sindromului retroviral acut.

La persoanele infectate HIV cu meningite aseptice trebuie acordată atenție particulară cauzelor potențial tratabile ale acestui sindrom (vezi Cap.97) Meningita sifilitică poate fi deosebit de greu de diagnosticat la pacienții infectați cu HIV (vezi Cap. 97 şi 107) deoarece în aceste cazuri testele serologice pot fi fals negative. Dacă VDRL în ser sau anticoripii fluorescenți antitreponema (FTA) sunt pozitive sau dacă în anamneză există un vechi sifilis incorect tratat,

TABELUL 108-12 Caracterele comparative clinico-radiologice ale toxoplasmozei cerebrale, limfomului cerebral primar şi leucoencefalopatiei multifocale progresive

	Debut clinic			Caractere neuroradiologice		
Boala	**Durata**	**Nivel de vioiciune**	**Febra**	**Nr. leziuni**	**Aspect CT**	**Localizarea leziunii**
Toxoplasmoza cerebrală	Zile	Redus	Obişnuită	Deseori multe	Sferice inelare	Ganglioni bazali, cortex
Limfom primar SNC	Zile - săpt.	Variabil	Absentă	Una sau puține	Neregulate slab vizibile	Periventricular
PML	Zile - săpt.	Variabil	Absentă	De obicei multiple	Invizibile	Substanța albă

medicul poate să decidă un tratament pentru sifilis nervos (vezi Cap.107).

Pacienţii infectaţi HIV cu meningite criptococozice precoce pot prezenta cefalee fără disfuncţii intelectuale iar lcr poate arăta doar o uşoară pleiocitoză cu nivele modificate de glucoză şi albumine, pe modelul meningitelor aseptice.

Prezenţa în lcr. a antigenului criptococic sau un examen cu tuş de China va stabili diagnosticul de infecţie cu cryptococcus (vezi Cap. 97). Tratamentul cu amphotericină B de cel puţin 2 săptămâni, urmat de terapia cronică de supresie cu fluconazol este terapia recomandată.

Meningite cronice

Pacienţii cu meningite cronice se prezintă cu un istoric de cefalee, febră, dificultate în concentrare sau modificări de senzoriu. Examenul lcr. arată hipoglicorahie şi hiperproteinorahie şi pleiocitoză moderată limfocitară. Meningita cryptocozică este cea mai frecventă etiologie în aceste cazuri.

Mycobacterium tuberculosis este o cauză eminamente tratabilă de meningită subacută sau cronică la pacienţii infectaţi HIV, deşi rară în prezent în America de Nord. În cazurile de meningită cronică, dacă testul pentru antigenul criptococic este negativ, va fi avută în vedere terapia antituberculoasă (vezi Cap.97).

Coccidioidomicoza şi histoplasmoza sunt cauze posibile de meningită cronică la pacientii proveniţi din - sau care au călătorit în zonele endemice (deşertul de Sud - Vest şi văile râurile Ohio şi Mississippi) (vezi capit.97).

Meningoencefalite

Pacienţii cu meningoencefalită prezintă alterarea senzoriului variind de la o letargie uşoară la comă; pacienţii sunt de obicei febrili si examenul neurologic evidenţiază deseori afectarea difuză a SNC. Examenele CT sau RMN arată doar anomalii nespecifice, în timp ce electroencefalograma (EEG) arată adesea o boală cerebrală difuză.

Encefalita CMV este greu de diagnosticat. Pacienţii pot avea stare confuzională, anomalii de nervi cranieni sau semne de fibre lungi. Modificările lcr, ca şi imaginile CT şi RMN pot fi nespecifice. Mulţi pacienţi au infecţia CMV în alte părţi, deseori retinite.

Detectarea prin PCR a antigenului CMV în lcr pare a fi o metodă sensibilă şi specifică de diagnostic al encefalitei CMV şi a poliradiculopatiei CMV .

Meningoencefalita dată de HSV, deşi neobişnuită în cursul infecţiei HIV, răspunde în general bine la tratamentul cu acyclovir şi de aceea va fi suspectată în cazul unei boli debutante acut cu febră, cefalee şi alterarea senzoriului, mai ales când există dovezi EEG sau CT de afectare a lobului temporal (vezi cap.17).

Boli pulmonare

Manifestările pulmonare ale infecţiei HIV sunt frecvente de la pneumoniile interstiţiale nespecifice la pneumonii cu risc letal (Tabel 108-13). Pneumonia este cea mai frecventă după complicaţiile infecţioase serioase ale HIV. Pacienţii infectaţi cu HIV au un risc de a contacta pneumonii bacterine de 3-4 ori mai mare, cel mai des cu bacterii încapsulate ca *S. pneumoniae* si *H. influenzae*. Riscul crescut începe cu un grad modest de deficit imun (CD4 intre 200 şi 500). Bacteria intracelulară *Legionella pneumophila* cauzează de asemenea pneumonie cu o frecvenţă crescută. Debutul pneumoniei bacterine este de obicei abrupt; pacienţii pot avea frisoane şi tuse productivă cu spută purulentă. Examenul fizic şi radiografia pulmonară evidenţiază deseori procese de condensare. Răspunsul la iniţiere promptă a terapiei este de obicei bun, dar întârzierea tratamentului antibiotic adecvat poate duce deseori la o evoluţie fulminantă. Terapia iniţială este ghidată de rezultatele frotiului colorat gram din spută (vezi cap.99). Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (PCP) era cea mai frecventă infecţie potenţial letală la persoanele nord-americane cu SIDA până la introducerea profilaxiei medicamentoase de rutină. În ţările în curs de dezvoltare unde tuberculoza şi alte infecţii oportuniste sunt mai prevalente, PCP este diagnosticată mai rar. Pacienţii cu PCP se plâng frecvent de apariţia treptată a unei tuse uscate, febră şi dispnee de efort; o tuse productivă sugerează un alt proces. Pacienţii cu PCP acuză deseori senzaţia de gheară sau durere la sfârşitul unei inspiraţii adânci, neobişnuită în alte procese. In contrast cu debutul acut al PCP la pacienţii cu alte tipuri de imunodepresie, pacienţii cu SIDA şi PCP pot avea simptome pulmonare cu săptămâni înaintea prezentării la medic.

TABELUL 108-13 Boli pulmonare asociate cu infecţia HIV

Boală, agent	Caracteristica	Rx pulmonar	Diagnostic	Tratament
Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*	Debut subacut, tuse seacă, dispnee	Cel mai des, infiltrat interstiţial	Spută/lavaj bronşic examinate microscopic	Cotrimoxazol, Pentamidină
Bacteriană (pneumococ, *H. influenzae* cel mai des)	Tuse acută productivă, febră, junghi	Infiltrat localizat sau lobar	Frotiu gram din spută, culturi, hemoculturi	Penicilină sau cefuroxime
Mycobacterium (tuberculosis, kansasii)	Tuse cronică, slăbire, febră	Infiltrat localizat, adenopatii	Color. acid alcoolo-rezistentă şi culturi din spută	HIN, Rifa, pirazinamidă
Sarcom Kaposi	Asimptomatic sau tuse uşoară	Noduli pulmonari, efuziune pleurală	Biopsie pe torace deschis	Chemoterapie

Hipoxia arterială este obișnuită; radiografia pulmonară arată de obicei un tablou interstițial discret dar poate fi în întregime normală. Pacientul pare de obicei mai intens bolnav decât sugerează imaginea radiologică. Prezența unei reacții pleurale trebuie să sugereze alte etiologii decât PCP.

Dacă se suspectează clinic o PCP trebuie să se înceapă imediat tratamentul; tratamentul nu interferează în primele zile cu capacitatea de a pune un diagnostic specific. Confirmarea diagnosticului este esențială deoarece tratamentul riscă deseori efecte adverse medicamentoase. În plus, întârzierea precizării diagnosticului unei alte afecțiuni tratabile se poate dovedi fatală. Diagnosticul poate fi deseori precizat prin examinarea sputei induse. Dacă această manevră eșuează se va face lavaj bronhoalveolar cu examinare în imunofluorescență sau fixare argentică, metode ce pot pune diagnosticul la peste 95% din pacienți. Tratamentul cu Cotrimoxazol iv doze mari timp de 3 săptămâni este eficient; această combinație produce totuși, destul de frecvent, efecte adverse (exantem, febră și granulocitopenie- cele mai obișnuite) ceea ce îi limitează eficiența. Pentamidina iv este la fel de eficientă dar are efecte adverse mai serioase; azotemia și pancreatita cu hipoglicemie pot apare și persista multe zile după ce medicația este oprită. Alte scheme alternative includ atovoquona, trimethoprim plus dapsonă sau primaquină plus clindamicină. Pentamidina în aerosoli poate fi eficientă pentru formele mai blânde de PCP și are mai puține efecte toxice sistemice. Pacienții cu PCP avansată și hipoxemie arterială ($P0_2 < 75$ mm în condiția de aer normal respirat) beneficiază de administrarea de corticosteroizi (40 mg prednison x 2/zi) folosind o schemă descrescândă de 2-3 săptămâni.

Rareori, specimenele de secreție obținute pe bronhoscop cultivă CMV sau MAC. Interpretarea acestora este dificilă. Dovada unei retinite CMV active sau a unui proces invaziv în altă parte, sau demonstrarea histologică a incluziilor intracelulare CMV în lavajul bronhoaleveolar, duc deseori la un tratament cu ganciclovir sau cu foscarnet; nu există totuși dovada că vreun tratament ar fi eficient împotriva pneumoniei citomegalovirale. MAC este o cauză rară a pneumoniei clinice în SIDA.

Unii pacienți cu SIDA (mai frecvent copii) cu pneumonie interstițială pot să nu aibă nici un patogen identificabil la biopsia transbronșică.

Mycobacterium tuberculosis dă infecții mai frecvente în regiuni cu prevalență crescută a tuberculozei. Tuberculoza pulmonară activă se poate dezvolta intr-un moment când CD4 rămâne bine deasupra de 200/ml (vezi Tab.108-4).Radiografia pulmonară la pacienții infectați HIV poate demonstra caracterele unei tuberculoze primare incluzând adenopatia, infiltrate ale lobilor medii sau inferiori, aspect miliar sau epanșament pleural ca și aspectul clasic al reactivării. Infecția tuberculoasă extrapulmonară survine de asemenea cu frecvență crescută la persoanele cu infecție HIV. La pacienții cu imunodepresie avansată, deseori hemoculturile izolează *M. tuberculosis*.

Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară răspund în general la terapia antituberculoasă standard, deși la pacienții HIV au apărut frecvent tulpini multirezistente (MDR) asociate cu o rată înaltă a mortalității. De aceea, tratamentul trebuie început cu 4 medicații antituberculoase (vezi Cap. 99).

Din cauza riscului de recădere după oprirea tratamentului inițial, pacienții cu infecție HIV trebuie atent monitorizați pe durată lungă; Deoarece transmiterea nasocomicală a *M. tuberculosis* multirezistente poate apare atât în spitale cât și centrele ambulatorii de supraveghere medicul trebuie să ia precauțiile corespunzătoare pentru a preveni răspândirea *M. tuberculosis* mai ales în centrele de îngrijire ambulatorie a sănătății.

Infecțiile fungice diseminate - histoplasmoza și coccidioidomicoza survin cu frecvență mult mai mare la persoanele infectate cu HIV. Fiecare infecție fungică se poate prezenta cu tablou radiologic de infiltrate nodulare sau de diseminare miliară pulmonară. Histoplasmoza afectează de obicei măduva osoasă și pielea; examenul măduvei osoase demonstrează adesea organismul. Tratamentul standard al micozelor diseminate la pacienții cu SIDA este amphotericina B în doze mari.

Deoarece recăderile sunt obișnuite, se recomandă continuarea tratamentului cu azoli, oral (fluconazol pentru cocidioidomicoză, itraconazol pentru histoplasmoză) chiar dacă semnele sau simptomele s-au remis.

Leziunile pulmonare nodulare sau epanșamentul pleural izolat la pacienții cu SIDA pot reprezenta sarcom Kaposi. Limfadenopatia hilară sau mediastinală este rareori parte a unei limfadenopatii generalizate asociate HIV; mărirea acestor ganglioni reprezintă sau o infecție oportunistă sau un neoplasm.

Prevenirea infecțiilor pulmonare

Parte din complicațiile serioase ale infecției HIV pot fi prevenite. Imunizarea contra *S. penumoniae* va fi efectuată cât mai devreme posibil în cursul infecției HIV. Printre persoanele cu nivel CD4 sub 200/mm^3, profilaxia cu Cotrimoxazol (1 tabletă forte/zi - adică 800 mg + 160 mg) dapsona (100 mg/zi) sau pentamidină aerosoli (300 mg/lună) sunt eficiente în prevenirea PCP.

Toți pacienții infectați HIV vor fi testați idr. la PPD cu tratamentul corespunzător conform rezultatelor.

BOLI GASTROINTESTINALE

Bolile gastrointestinale (GI) având în tabloul clinic disfagia, diareea sau colita sunt frecvente. Fiecare din aceste condiții contribuie deseori la o nutriție inadecvata cu scădere ponderală asociată infecției HIV avansate. Disfagia a fost discutată - mai devreme.

Greața și vomele

Greața si voma sunt frecvente în infecția avansată HIV. Deseori aceste simptome sunt corelate cu medicația; ea trebuie revăzută și preparatul (sau preparatele) suspectat va fi întrerupt (ca probă terapeutică).Dacă simptomele de greață și vomă rămân neelucidate și nu răspund la terapia empirică cu

antagonişti de histamină sau cu antiemetice se va recurge la endoscopie. Biopsia poate arăta un limfom sau un sarcom Kaposi ori alte procese ce nu pot fi atribuite direct infecţiei cu HIV.

Perturbările testelor funcţionale hepatice sunt comune în infecţia HIV şi deseori nespecifice. Creşterea transaminazelor (ALT şi AST) reprezintă deseori hepatite cronice active B sau C dar pot reflecta o inflamaţie hepatică dată de medicaţie cum ar fi cotrimoxazolul sau agenţii antiretrovirali. Creşterea marcată a fosfatazei alcaline serice poate reflecta o boală infiltrativă hepatică (de ex. MAC sau CMV) dar mai poate fi văzută la pacienţii cu colecistită nelitiazică,criptosporidioză sau colangită sclerozantă asociată SIDA.

Diarea

Diareea survine, cel puţin intermitent, la peste jumătate din pacienţii cu SIDA şi poate fi dată de o varietate de microorganisme (Tabel 108 -14). În multe cazuri nu se găseşte nici o etiologie clară şi diareea este atribuită enteropatiei asociate HIV. Ca şi la alţi pacienţi cu diaree persistentă, o diaree apoasă profuză sugerează un mecanism secretor iar o diaree sanghinolentă cu mucus este compatibilă cu o colită (vezi Cap.103). Probe de scaun vor fi cultivate pentru patogeni bacterieni la persoanele infectate HIV. Deşi bacteriemia este frecventă, pacienţii răspund de obicei la terapii antimicrobiene standard. Pacienţii cu SIDA mai pot avea episoade recurente de diaree cu toxină de *Clostridium difficile*. Nu se cunoaşte dacă aceasta reflectă folosirea unor antibiotice cu spectru larg sau poate fi atribuită altor factori în infecţia HIV.

În cazuri de diaree persistentă mai trebuie examinat şi un eşantion fecal proaspăt pentru prezenţa unor paraziţi, folosind o coloaratie modificată acid rezistentă pentru *C. parvum* şi *I. belli*. *C. parvum* şi *I. belli* sunt cele mai frecvente protozoare ce infectează pacienţii cu SIDA în toată lumea. Deşi criptosporidioza poate fi autolimitantă, diareea masivă (până la 15 l/zi) poate apare. Răspunsul clinic la parmomicina orală, un aminoglicozid neresorbabil, este de obicei tranzitor. Isosporidiaza răspunde frecvent la cotrimoxazol oral, dar recăderile sunt frecvente şi poate fi necesară o terapie cronică. Dacă cercetările diagnostice sunt negative şi diareea persistă, pacienţilor li se va face endoscopie (vezi cap.33) Biopsia de duoden sau intestin subţire, poate arăta elemente histologice de infecţie criptosporidiană, microsporidiană MAC sau CMV. Inflamaţia nespecifică şi atrofia vilozităţilor sunt prezente la pacienţii cu enteropatie HIV.

Microscopia electronică sau coloraţii speciale a pieselor bioptice de intestin subţire sau din scaun pot arăta elemente ce probează infecţia protozoară sau microsporidiană. Biopsia din colon poate arăta anomalii histologice indicatoare de proctită HSV, colită CMV sau infecţie MAC.

Pentru pacienţii cu diaree refractară, diverse tratamente nespecifice pot ameliora calitatea vieţii. Pacienţii cu diaree cronică au deseori o deficienţă dizaharidică mucoasă dobândită; dieta lipsită de lactază poate duce la o ameliorare a simptomatologiei.

Agenţii care alterează motilitatea (ex. hidrocloridul de loperamidă) pot da o ameliorare simptomatică pentru mulţi pacienţi cu diaree de etiologie incertă. Hiperalimentarea parenterală poate îmbunătăţi atât calitatea cât şi durata vieţii la pacienţii cu boli diareice refractare corelate cu SIDA.

Febra neexplicată

Febra fără semne localizatoare poate fi parte a sindromului retro viral acut HIV. Totuşi majoritatea, dacă nu toate cazurile de febră tardivă în cursul infecţiei HIV, reflectă un proces asociat definit.

TABELUL 108-14 Diareea în infecţia HIV avansată

Conduită	Caracteristică	Diagnostic	Tratament
Frecvente			
Citomegalovirus	Mici eliminări de sânge şi mucus (colite)	Colonoscopie cu biopsie	Ganciclovir 5 mg/kg de 2ori/zi
Critptosporidium	Variază de la frecvenţă mare a scaunelor la diaree abundentă	Coloraţie acid - rezistentă din fecale	Paromomicină 500 mg/zi
MAC	Dureri abdominale, febră, adenopatii retroperitoneale	Hemocultură sau endoscopie cu biopsie	Combinaţii de claritromicină; etambutol, nifabutin clofazimină.
Clostridium difficile	Obişnuit febră, dureri abdominale	Toxina in fecale sau endoscopie	Metranidazol sau vancomicină po
Mai puţin frecvente			
Salmonella/ *Campylobacter* *Isospora belli*	Scaune mucosanghinolente (colită)	Coprocultură	Norfloxacina (antibiograma)
	Diaree apoasă	Color-acid rezistentă în fecale	Cotrimoxazol

Mycobacterium avium complex (MAC) dă o infecție manifestată prin elemente nespecifice ca febra persistentă, anorexie, pierdere ponderală, dureri abdominale sau diaree. Indicator pentru infecție MAC ar fi creșterea izolată a fosfatazelor alcaline în ser sau splenomegalia la un pacient cu CD4 sub 50/mm^3. Acest microorganism poate cauza o infecție extensivă afectând măduva osoasă, ficatul și tractul GI. Diagnosticul poate fi deseori pus rapid prin examenul hisotlogic al măduvei osoase, deși germenul ar putea fi uneori izolat și în hemoculturi.

Spre deosebire de *M. tuberculosis*, MAC nu dă obișnuit afectare pulmonară sau meningită iar prezența în secrețiile aerosolizate nu reprezintă vreun risc pentru persoanele imunocompetente. MAC este rezistent la chemoterapia antituberculoasă convențională și se tratează cu combinații de 3-4 agenți care să includă fie claritromicină, fie azitromicină, etambutol sau rifabutină. Tratamentul, de multe ori duce la dispariția febrei și câștig în greutate.

Febra neexplicată mai poate fi dată de o infecție CMV diseminată. Diagnosticul se sprijină pe aspectul de exsudate hemoragice caracteristice retinitei cu CMV. În absența retinitei, esofagitei sau colitei, izolarea din sânge a CMV nu este un argument suficient pentru tratament.

Un limfom agresiv non Hodgkin poate cauza febră neexplicată și scădere ponderală. O splină rapid mărită sau adenopatii asimetrice pot sugera diagnosticul. Limfoamele au adesea o reprezentare intraabdominală. Biopsia ghidată sub CT din ganglionii măriți intraabdominali poate pune diagnosticul.

Scăderea ponderală și anorexia

Caşexia este deseori o trăsătură predominantă a infecției HIV avansate. În unele cazuri sindromul se datorează unui proces infecțios intercurent. În multe cazuri, totuși, nici un proces oportunistic nu este identificat și caşexia este atributul exclusiv al bolii HIV avansate. În aceste cazuri avansate, producția crescută de TNF (cacectină) poate contribui la febră , caşexie și hipertrigliceridemia din infecția HIV avansată.

Dacă apare hipotensiune ortostatică, mai ales în asociere cu hiperpotasemie trebuie investigată posibilitatea unei insuficiențe corticosuprarenale prin testul de stimulare cu ACTH aceasta putând fi rezultatul unei infecții CMV.

Mulți pacienți cu caşexie asociată SIDA câștigă în greutate și câștigă o stare de bine după inițierea terapiei antiretrovirale. Alții câștigă de asemenea în greutate după administrare fie de androgeni fie de dronabinol care stimulează apetitul. Administrarea de hormon de creștere recombinat (GH), de androgeni nonmetilati și de megesterol au fost, fiecare, eficienți în creșterea ponderală și instalarea unei stări de bine la pacienții caşectici prin SIDA.

Cancere asociate SIDA

În SUA ,sarcomul Kaposi apare în primul rând la bărbații homo și bisexuali. Printre homosexualii infectați HIV, frecvența sarcomului Kaposi (SK) a scăzut de la 40% la începutul epidemiei la sub 20% în 1995. Datele actuale, în concordanță cu observațiile ocazionale a KS în cazurile de homosexuali seronegativi sugerează că acest sarcom este rezultatul unei infecții cu un virus herpetic recent identificat denumit, human-herpes-virus (HHV)-8 iar creșterea tumorală este facilitată de imunodeficiență indusă de HIV.

Sarcomul Kaposi este în primul rând o tumoră a pielii și mucoaselor care poate afecta tractul GI, plămânii și ganglionii limfatici. Boala simptomatică sau rapid progresivă trebuie tratată. Chemoterapia sistemică poate da remisiuni la mulți pacienți cu boală diseminată sau cu o boală viscerală simptomatică. Mai rar leziunile cutante și mucoase pot răspunde la tratament cu interferon alfa.

Limfomul cu celule B nonHodgkin poate complica de asemenea o infecție HIV. Majoritatea limfoamelor asociate în SIDA sunt cu celule mici neclivate sau imunoblastice. Apariția acestor tumori extraganglionare este de regulă cu afectarea mai frecventă gastrointestinală sau intracraniană. Aceste cancere apar de obicei târziu, în cursul bolii HIV. Chemoterapia pentru boala sistemică sau iradierea pentru localizarea SNC poate obține remisiuni clinice scurte, dar puțini pacienți supraviețuiesc peste 6 luni după precizarea diagnosticului.

ALTE COMPLICAȚII ALE INFECȚIEI HIV

Cardiace

În timp ce perturbările cardiace subclinice sunt obișnuite la pacienții HIV, o mică proporție a acestora dezvoltă cardiomiopatii congestive asociate de obicei fazelor avansate ale infecției HIV.

Renale

La pacienții cu SIDA insuficiența renală poate fi o consecință a nefrotoxicității medicamentelor primite, a necrozei tubulare acute prin hipotensiune, a injectării de heroină sau prin nefropatia asociată HIV. (HIV AN). HIV AN survine cel mai frecvent printre pacienții Afroamericani; anumite trăsături histologice ca glomeruloscleroza focală și segmentară pot deosebi HIV AN de insuficiența renală asociată administrării iv. de heroină. Boala se manifestă obișnuit cu proteinurie severă, sindrom nefrotic și insuficiență renală progresivă. Fără tratament, majoritatea pacienților dezvoltă stadiul final evolutiv în doar câteva luni. Corticoterapia scurtă și cu doze mari oprește deseori progresia afecțiunii renale la pacienții cu HIV AN. Biopsia renală poate fi de ajutor în excluderea altor cauze potențiale și tratabile de insuficiența renală.

Reumatologie

Acuzele musculo-scheletale sunt frecvente; rolul unor autoanticorpi circulanți este necunoscut în aceste manifestări.

Hipotonia musculară poate reflecta o debilitare generală sau, dacă este localizată, o mielopatie-neuropatie (vezi Tab.108-11). Cînd hipotonia este proximală sau este asociată cu mialgii şi sensibilitate la apăsare, va fi suspectată o miopatie. Miopatia poate fi HIV asociată sau poate, rar, să reprezinte un efect toxic al zidovudinei. Biopsia musculară va face deosebirea intre cele 2 procese ştiind că în miopatia asociată HIV predomină aspectele inflamatorii iar în miopatia toxică prin zidovudină apar anomalii mitrocondriale.

Artralgiile sunt frecvente; pot apare cu o frecvenţă mai mare şi un sindrom asemănător sdr. Reiter şi fenomene asemănătoare sindromului Sjögren.

Prevenirea infecţiei HIV

Trei măsuri s-au dovedit a avea, până în prezent, un impact major asupra ratei de transmitere a HIV: modificările comportamentului individual, tratamentul agresiv şi larg al bolilor cu transmitere sexuală (STDs) şi terapia antiretrovirală la femeile gravide seropozitive

În multe comunităţi populaţionale cu risc crescut (ex. bărbaţii homosexuali activi din SUA şi din Europa) adoptarea asigurării măsurilor de protecţie în practicile sexuale a fost asociată cu o descreştere în incidenţa infecţiei HIV. Susţinerea pe termen lung a acestor modificări în comportamentul sexual este dificilă, astfel că se impun măsuri de stimulare permanente. Mai mult, atitudinea negativă, refractară, privind utilizarea prezervativului măreşte riscul de transmitere a HIV.

Consultările, sfaturile (Counseling) cu privire la riscurile comportamentului în special al actului sexual neprotejat cu prezervativ şi al folosirii în comun a acelor de injecţie, trebuie să facă parte obligatorie din munca personalului sanitar şi medical.

Studii în Africa Centrală, au demonstrat că programele periodice de combatere şi tratament larg a STDs duce la scăderea cu aproape 50% a transmiterii HIV. Astfel de programe pot avea variaţii regionale considerabile privind eficienţa.

Tratamentul gravidelor infectate HIV, în trimestrul 3 al sarcinii, cu zidovudină până după naştere, urmat de tratamentul cu zidovudină a nou-născutului timp de 6 săptămâni arată o scădere a transmiterii materno-fetale cu 67% (de la 25% la 8%) fără efecte negative aparente la copil. Studiile sunt în continuare urmărite pentru a vedea dacă administrarea unei terapii retrovirale combinate va descreşte în continuare infecţia HIV a nou-născuţilor din mame infectate HIV.

Măsurile de protecţie şi control recomandate personalului de îngrijire (Health care workers - HCWs) - cuprind folosirea universală a precauţiilor în manipularea sângelui şi altor fluide biologice. Foarte importantă este atenţia meticuloasă în utilizarea şi păstrarea instrumentelor ascuţite, ştiind că majoritatea infecţiilor nosocomiale HIV au apărut după accidente de înţepare cu ace contaminate. În particular, acele să nu fie niciodată reintroduse în protecţia de plastic. HCWs care s-au infectat accidental au un risc global de 0,3% de seroconversie HIV. Majoritatea accidentelor ce au dus la transmiterea reală a HIV au constat în penetrarea profundă a acelor.

Administrarea promptă de zidovudină s-a dovedit în măsură să scadă semnificativ probabilitatea infecţiei HIV la HCWs accidentaţi cu ace infectate. Recomandările curente a Serviciilor publice de sănătate din SUA privind profilaxia postaccident a infecţiei HIV (profesională) include o schemă combinată cu indinavir, zidovudină şi lamivudina începută cât mai devreme posibil după inoculare şi pe o durată de 4 săptămâni. Profilaxia optimă post accident este în atenţia unor studii intense în curs de desfăşurare.

Dezvoltarea unui vaccin eficient este obiectul unor cercetări active. Sunt în desfăşurare mai multe studii clinice incipiente cu vaccinuri candidate.

BIBLIOGRAFIE

Carpenter CCJ, Fischl M, Hammer SM, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSD, et al: Antiretroviral Therapy for HIV infection in 1996: Recommendations of an international panel. JAMA 1996; 276:146-154.

Centers for disease Control and Prevention: Update: Provisional recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to human immunodeficiency virus. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1996; 45:468-472

Fauci AS: AIDS: Newer concepts in the immunopathogenic mechanisms of human immunodeficiency virus disease. Proc Assoc Amer Physicians 1995; 107: 1-7.

HIV and the acquired immunodeficiency syndrome. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1837-1891.

Ho DD, Newman AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymfocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 362:355-358.

Nadler JP: Early initiation of antiretroviral therapy for infection with human immunodeficiency virus: Considerations in 1996. Clin Infect Dis 1996; 23:227-230.

Saag M, Holodniy M, Kuritzkes DR, et al: HIV viral load markers in clinical practice: Reccomendations of an International AIDS Society-USA expert panel. Nature Med 1996; 2:625-629.

Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type I infection. Nature 1995; 373:123-126.

109

Infecţii la gazde imunocompromise

Imunosupresia este un efect colateral cu frecvenţă în creşte al bolilor şi tratamentelor moderne ale acestora. Gazda imunocompromisă suferă o susceptibilitate sporită la infecţii oportuniste, definite ca infecţii cauzate de organisme cu virulenţă scăzută ce compun flora mucoasă şi cutanată sau de către agenţi patogeni microbieni de obicei menţinuţi într-o stare latentă. Până prin anii 1980, gazde compromise erau mai ales pacienţii cu deficienţe imune congenitale sau cei cu imunitate compromisă prin cancer, tratamente ale acestuia, leziuni ale măduvei osoase, corticoizi şi citostatice prelungite. Epidemia HIV a adus noi sensuri şi dimenisiuni termenului de „gazdă imunocompromisă".

Imunocompromisul nu este un fenomen de „tot sau nimic". Dimensionarea supresiei imune variază cu cauza de fond şi trebuie să depăşească pragul de predispoziţie la infecţii oportuniste. Este important că tipul de imunosupresie prezice spectrul agenţilor probabili să producă infecţie. În acelaşi sens, infecţiile oportuniste pot fi cel mai bine înţelese în categorii care reflectă natura deficitului imun.

AFECTĂRI ALE IMUNITĂŢII CELULARE

Imunitatea mediată celular este forma principală de apărare contra germenilor facultativi patogeni şi a unor paraziţi obligat intracelulari, cum sunt prezentaţi în Cap. 92 - O listă parţială de boli şi situaţii care scad imunitatea celulară este prezentată în Tab. 109 -1. Oricum, doar o parte dintre acestea conduc şi la o susceptibilitate sporită pentru infecţii cu paraziţi intracelulari - Printre cauzele cele mai importante de imunodeficienţă sunt infecţia HIV (vezi. Cap. 108), boala Hodgkin şi alte limfoame, leucoza cu celule păroase şi tumorile solide avansate. Malnutriţia severă ca şi corticoterapia şi tratamentul citostatic prelungite sau radioterapia pot induce, la fel, predilecţie la infecţii.

Imunodeficienţele congenitale sunt asociate cu infecţii severe devreme în copilărie şi nu sunt cuprinse aici. Pacienţii cu imunitatea celulară deprimată sunt susceptibili în special la organismele din Tab. 109 - 2. Frecvenţa relativă a apariţiei acestora variază cu boala de bază (ex. *Mycobacterium avium* complex este frecvent în infecţia HIV, listeria nu); cu aria geografică (*Mycobacterium tuberculosis* este mai frecvent în ţările în curs de dezvoltare) şi cu gradul imunosupresiei (*M. tuberculosis* este o complicaţie precoce, MAC una tardivă în evoluţia infecţiei HIV).

Astfel, odată cu deprimarea imunităţii celulare, microorganisme constituente normale ale florei, organismului cum este *Candida* spp acţionează ca patogeni oportunişti virulenţi, capabili să producă infecţii agresive. Virusurile latente, fungii, bacteriile şi paraziţii se reactivează dând infecţii locale progresive sau diseminate. Deseori semnele, simptomele şi perturbările de laborator sugerând diagnosticul sunt discrete şi nespecifice Asocierea intre imunitatea celulară deficientă şi boala produsă de agenţii figuraţi în Tab. 109-2 este foarte clară.

Uneori tratamentul bolii de bază ce a determinat deficitul imun sau progresia acestei boli produc o stare mai severă si general compromisă, ce predispune la infecţie cu alte organisme. De exemplu în timpul tratamentului pentru limfom predomină infecţiile bacteriene. Progresia bolii duce de asemenea la factori ce favorizează infecţia bacteriană, ca în cazul compromiterii apărării mucoase şi obstrucţia tumorală a bronşiilor, ureterelor sau căilor biliare.

Rezultatul este o creştere marcată a infecţiilor bacteriene şi septicemii tardive în evoluţia multor boli asociate cu o scădere a imunităţii celular-mediate.

TULBURĂRI ALE IMUNITĂŢII HUMORALE

Perturbările dobândite în producerea de anticorpi, asociate cu o frecvenţă sporită a infecţiilor la adulţi sunt imunodeficienţa variabilă, obişnuită, leucemia limfatică cronică, limfosarcomul, mielomul multiplu, sindromul nefrotic, arsurile întinse şi enteropatia cu pierdere de proteine.

TABELUL 109-1. Boli cauzatoare de deficit imun celular

Boli infecţioase-rujeola, varicela, febra tifoidă, tuberculoza, lepra, histoplasmoza, infecţia HIV
Vaccinări-rujeolă, oreion, rubeolă
Cancere-boala Hodgkin, limfoame, cancere solide avansate
Medicaţii-corticosteroizi, citotoxice
Altele-stări de imunodeficienţă congenitală, sarcoidoze, uremie, diabetul zaharat, malnutriţia, vârsta avansată

TABELUL 109-2 Infecții la pacienții cu imunitate scăzută

Virusuri - varicela - zoster, herpes simplex, CMV, virus JC, herpes virus 6
Fungi - patogeni: *Histoplasma, Coccidioid es;* saprofiți: *Cryptococcus, Candida.* Neobișnuiți: *Aspergillus, Zygomycete*
Bacterii - *Listeria monocytogenes ,Nocardia, Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila,* mycobacterii nontuberculoase, *Salmonella*
Protozoare - *Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum, Leishmania donovani, Giardia lamblia*
Helminți - *Strongyloides stercoralis*

Stările paraproteinemice aparțin acestei categorii din cauza scăderii secundare a nivelului de funcționare a anticorpilor. Terapia citotoxică poate produce stări similare de compromitere imună.

Infecțiile date de pneumococ, *Haemophilus influenzae*, streptococi și stafilococi predomină în faza precoce a imunodeficienței humorale. Pe măsura progresiei bolii de bază, devin tot mai frecvente infecțiile produse de bacili gram negativi. Tratamentul cu corticosteroizi și citostatice a bolii de bază produce deficite adiționale aparținând imunității celulare, inclusiv susceptibilitatea față de agenții patogeni prezentați în Tab.109-2).

În anemia falciformă activitatea opsonică termo-labilă este alterată. Depleția complementului de către stroma eritrocitelor produce o scădere a opsonizării pneumococilor și salmonellelor, ducând la infecții frecvente cu aceste organisme. Scăderea funcției sistemului reticulohistiocitar datorită eritrofagocitozei și asplenia funcțională predispun de asemenea pacienții cu anemie falciformă la infecții bacteriene severe. Predispoziția la infecție este de asemenea corelata cu vârsta; odată ce copiii cu anemie falciformă dezvoltă anticorpi față de polizaharidele capsulare pneumococice ei pierd suceptibilitatea de peste 1000 de ori mai mare la infecțiile severe pneumococice.

Splenectomia duce la pierderea mecanismelor de clearence a germenilor opsonizați.

După o perioadă de ani, ficatul compensează această funcție deficitară. Țesutul splenic reprezintă de asemenea o sursă majoră de producere de anticorpi ca și de alți factori opsonizanți - cum este tuftsin care opsonizează stafilococii. Splenectomia va predispune astfel la infecții fulminante cauzate de bacterii încapsulate. Riscul de infecție este mai mare imediat după splenectomie și când splina este îndepărtată din alte motive decât postraumatic.

SCĂDEREA FUNCȚIEI NEUTROFILE

Multe boli congenitale și dobândite scad funcția neutrofilelor. Defectul poate fi extrinsec sau intrinsec celular. Scăderea chemotactismului este un factor semnificativ ce predispune pacienții cu deficit congenital de C3 și C5 la infecții bacterine severe (vezi Cap.92). Corticoterapia interferează de asemenea cu chemostactismul. Chiar dacă numărul neutrofilelor circulante poate fi normal sau crescut sub corticosteroizi, aceste celule sunt disfuncționale, deoarece ele nu se deplasează normal spre sediul infecției. Deficiența imună celulară contribuie de asemenea la spectrul infecțiilor asociate corticoterapiei. Alte condiții asociate cu deficitul funcției neutrofile includ myelodisplazia, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, boala de iradiere și terapia citotoxică.

Defectele intrinseci ale neutrofilelor sunt rare dar afectează mecanismele bactericide ale fagocitozei. Neutrofilele de la pacienții cu boală granulomatoasă cronică (CGD) nu pot dezvolta o ardere oxidativă. Organismele lipsite de catalaze produc suficient peroxid de hidrogen pentru a permite propria omorâre de către neurotfilele CGD pe calea mieloperoxidazelor. Organismele producătoare de catalaze cum sunt stafilococii, *Serratia, Nocardia* și *Aspergillus*, consumă peroxidul de hidrogen pe care-l produc ; aceşti agenți patogeni nu pot fi, astfel, uciși de către neutrofilele CGD și produc infecții severe recurente și profunde.

Cele mai severe defecte intrinseci ale neutrofilelor survin în sindromul Chédiak -Higashi. Pacienții au granulații gigante în leucocite și un sistem defectiv de microtubule în citoplasmă. Rezultă o scădere a chemotactismului, o aderare defectivă în cursul fagocitozei, a fagosomilor de lisosomi, cu întârzierea bacteriolizei și infecții recurente. Diagnosticul acestui sindrom rar este ajutat de prezența și a altor anomalii fenotipice; albinism parțial, depigmentarea irisului, neuropatie periferică și nistagmus.

NEUTROPENIA

Neutropenia este printre cei mai importanți factori de risc de infecții serioase la gazdele compromise. Foarte frecvent granulocitopenia coexistă cu alte alterări ale mecanismelor de apărare; aceste alterări sporesc în continuare riscurile de infecție și determină tipul complicației infecțioase. Când nr. neutrofilelor scade sub 500/µl survine o creștere exponențială a frecvenței și severității infecțiilor. Cele mai coerente informații provin de la pacienții cu leucemie acută. De exemplu, intr-un studiu neutropenia intre 100 - 500/µl s-a asociat cu infecții pe o durată de 35% din zilele de spitalizare în timp ce în cazurile sub 100 neutrofile/µl infecțiile au sporit la 55% din zilele spitalizării. Oricum, neutropenii de alte cauze, când sunt persistente, pot duce la riscuri comparabile de infecție.

La pacienții cu neutropenii cronice și ciclice susceptibilitatea la infecții este inversă față de variația nr. de monocite; fagocitele mononucleare asigură o parte din capacitatea antibacteriană absentă prin neutropenie.

TABELUL 109-3 Agenții infecțioși ce produc frecvent infecții la neutropenici

Bacterii - *Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Escherichia coli, Staphylococcus aureus,* stafilococii coagulazo-negativi, *Corynebacterium* grup JK,streptococi (alfa hemolitici)
Fungi - *Candida, Aspergillus, Zigomicetes*
Virusuri - cytomegalovirus, herpesvirusuri
Protozoare - *Pneumocystis carinii*

În urma chemoterapiei pentru leucemie acută, neutropenia este de obicei susţinută şi asociată cu deteriorarea barierelor mucoase la infecţii. Pacienţii devin susceptibili la organisme din mediul înconjurător, componente ale florei normale(Tab.109-3).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC LA GAZDA COMPROMISĂ

Infiltratele pulmonare

Pacientul imun compromis cu infiltrate pulmonare prezintă o problemă de diagnostic deosebit de complexă. Infiltratele pulmonare pot reprezenta infecţii, extensii ale unei tumori preexistente, complicaţii ale chemoterapiei, supraîncărcare cu fluide, infarcte pulmonare, hemoragii sau unele combinaţii între ele. Este necesar un diagnostic precis. Din nefericire, testele serodiagnostice neinvazive nu sunt utile în aceste situaţii, iar trombocitopenia concomitentă sporeşte prea des riscurile unei biopsii pulmonare. Aspectul clinic şi radiologic al inflitratelor pulmonare influenţează beneficiul probabil al biopsiei pulmonare şi decizia dacă este sau nu utilă. De exemplu, la pacienţii cu leucemie, infiltratele pulmonare apărute dinainte sau în primele 3 zile de chemoterapie sunt de obicei bacteriene, la fel ca şi infiltratele locale apărute târziu în evoluţie.

Trebuie făcute eforturi majore pentru obţinerea unor probe adecvate de spută pentru frotiuri gram şi culturi.(vezi cap.99); evoluţia pneumonitei sub tratamentul antibiotic devine un factor util în decizia dacă se va recurge la biopsie pleurală.

În contrast, infiltratele difuze, apărute *după* tratamentul leucemiilor sunt mult mai sugestive pentru infecţii oportuniste. *Pneumocystis carinii* este o cauză importantă, posibil de prevenit, a unor infiltrate difuze ce apar cel mai des după tratamentul leucemiilor acute limfoblastice sau la pacienţii cu o deficienţă câştigată a imunităţii celulare (vezi cap.108). În aceste situaţii diagnosticul va fi stabilit prin examinarea sputei provocate, prin lavaj bronhoalveolar sau, mai rar, prin biopsie transbronşică. Dacă aceste tentative de diagnostic nu ajută, trebuie iniţiată o terapie empirică cu cotrymoxazol.

Indicaţiile şi momentul biopsiei pulmonare, când este necesară, trebuiesc individualizate. Întârzierea biopsiei până intr-un moment când pacientul este sever hipoxic va reduce şansele unei terapii eficiente chiar dacă biopsia indică o boală potenţial tratabilă.

Odată ce s-a decis efectuarea unei biopsii, următoarea întrebare este: - Ce procedură să fie folosită? Biopsia transbronşică pe fibroscop permite un bun diagnostic mai ales în aprecierea leziunilor pulmonare difuze. Această tehnică nu va fi folosită la pacientul trombocitopenic. Fragmentul de ţesut obţinut trebuie procesat şi examinat rapid. Biopsia pe plămân deschis aduce un plus de 50-75% de reuşită la pacienţii la care biopsia transbronşică nu a pus diagnosticul şi va fi efectuată fără întârziere dacă ritmul progresiv bolii reclamă un diagnostic rapid. Biopsia pe torace deschis poate fi făcută în general la pacienţii trombopenici

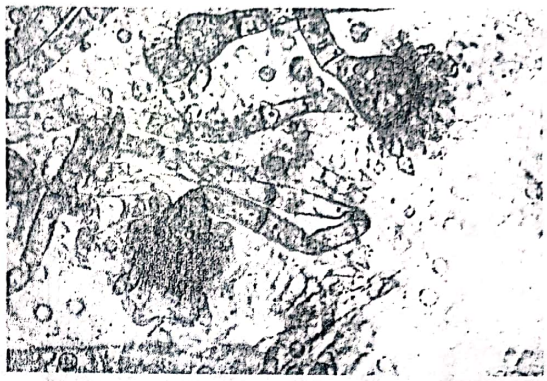


Figura 109-1

Cap roditor de *Aspergillus fumigatus* pe biopsia pulmonară. Aspergiloza produce de obicei un infiltrat pulmonar expanisv perihilar. Instituirea promptă a terapiei cu Amofericină B poate duce la un răspuns clinic bun.

dacă transfuziile profilactice pot ameliora numărul de trombocite şi să diminueze timpul de sângerare.

Tratamentul precoce al majorităţii infecţiilor pulmonare la gazde imunocompromise, chiar si al aspergilozei (fig.109-1) este asociat cu o evoluţie iniţial favorabilă. Rezultatul pe termen lung, totuşi, este dependent de istoria naturală a bolii de bază.

Micozele diseminate

Micozele diseminate reprezintă o altă problemă majoră de diagnostic la gazda imuno - compromisă .Infecţiile fungice sunt găsite post mortem la peste jumătate din pacienţii cu leucemie şi limfoame; De obicei natura infecţiei nu este stabilită ante mortem. Cultura unui organism saprofit cum este *Candida* din localizări superficiale nu poate stabili implicarea etiopatogenică. Chiar şi la pacienţii cu infecţie diseminată, fungemia detectabilă este un eveniment întârziat. Cum, astfel, poate fi diagnosticată din timp o infecţie fungică, intr-un moment când tratamentul ar putea fi eficient?

Este important să fie căutate leziuni superficiale accesibile unei raclări, aspiraţii sau biopsii (Fig.109.2). Diseminarea *Candidei tropycalis* produce frecvent leziuni cutanate hiperpigmentate maculoase sau papuloase care arată la biopsie prezenţa organismului în pereţii vasculari Candidoza hepato - splenică este cel mai frecvent întâlnită la pacienţii cu febră în perioada de recuperare după neutropenie. Prezenţa de leziuni" în ochi de bou" pe imaginea CT scan hepatică şi splenică sugerează candidoza hepatosplenică. Antigenul polizaharidic criptococcic poate fi prezent în ser sau în lcr la pacienţii cu criptococoză diseminată. Pentru alţi fungi sero diagnosticul este în general decepţionant. Aspergiloza invazivă pulmonară survine cel mai des la pacienţi cu neutropenie profundă, prelungită, cu febră şi junghi pleural în timpul sau după o terapie antibacteriană cu spectru larg.

În absenţa procedurilor adecvate de diagnostic se indică adesea o terapie antifungică empirică la pacienţii imunocompromişi, dacă exista suspiciune clinică susţinută de micoză diseminată (de ex. un pacient neutropenic cu febră

Figura 109-2

Leziune cutanată la o femeiede 76 ani tratată cu corticosteroizi şi medicaţii citotoxice pentru o leucoză limfocitară cronică şi prezentând infiltrate pulmonare nodulare şi meningită cu limfocite. Fluidul exprimat din leziune conţine fungi încapsulaţi evidenţiaţi în preparatul cu tuş de China iar în culturi s-a identificat *Cryptococcus neoformans*.

febră peste 7 zile în pofida terapiei antibiotice cu spectru larg) .

PREVENIREA ŞI TRATAMENTUL INFECȚIILOR LA PACIENTUL NEUTROPENIC

Prevenire

Infecţiile acute bacteriene şi septicemiile cu organisme din propria floră intestinală apar frecvent la pacienţii granulopenici, având ca singură manifestare clinică, febră.

Tratamentul profilactic cu antibiotice neabsorbabile şi izolarea preventivă nu au reuşit în general să prevină aceste infecţii. Cotrimoxazolul administrat profilactic poate reduce numărul infecţiilor şi al episoadelor bacteriemice la unii pacienţi neutropenici, în plus prevenind si dezvoltarea pneumoniei cu *P. carinii*. Cu toate acestea, toxicitatea lui modulară şi selectarea de tulpini rezistente nu îl recomandă pentru uzul profilactic larg la pacienţii neutropenici. Quinolonele, cum este ciprofloxacina pot fi cel puţin la fel de eficiente în prevenirea infecţiilor bacterine şi sunt mai puţin toxice; quinolonele nu au însă acţiune pe *P. carinii*. Administrarea profilactică de imidazoli în prevenirea infecţiilor fungice sistemice, este de o valoare incertă în aceste situaţii.

Transfuziile profilactice de concentrat leucocitar scad incidenţa septicemiilor bacterine la pacienţii cu leucoze acute mieloblastice dar sunt costisitoare si nu influenţează rata remisiunilor şi nici durata supravieţuirii.

Tratament

Terapia antibiotică empirică este indicată la pacienţii granulopenici febrili, ştiind că până la două treimi din aceste cazuri au o infecţie necunoscută. Este esenţială asocierea a două antibiotice cu activitate pe *Pseudomonas aeruginosa*, cum ar fi tobramicina şi mezlocilina. Această schemă asociată comportă o acoperire antibiotică şi împotriva infecţiei stafilococice cu toate că experienţa clinică recomandă folosirea altor preparate (vancomicina de ex.) pentru terapia definitivă a acesteia. În pofida folosirii empirice precoce a antibioticelor, evoluţia infecţiilor bacterine este modestă cu excepţia cazurilor când numărul iniţial de neutrofile depăşea 500/mm^3 sau când infecţia este dată de germeni gram pozitivi. Tratamentul cu factor de stimulare granulocitară poate scurta neutropenia şi reduce complicaţiile infecţioase.

Durata optimă a terapiei antibiotice la pacientul neutropenic febril este incertă .

Mulţi clinicieni continuă antibioterapia până se rezolvă neutropenia. Asocierea empirică de amfotericină B este indicată la pacientul neutropenic febril peste o săptămână după instituirea schemei asociate de antibiotice cu spectru larg. În aceste situaţii deseori este cel mai bine să se continuie antibioticele cu spectru larg pe durata neutropeniei, cu excepţia cazurilor în care a fost clarificată cu certitudine cauza febrei.

BIBLIOGRAFIE

Pizzo PA: The compromised host. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1537-1548.

Rubin RH, Young LS (eds.): Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. 3rd ed. New York, Plenum Medical Book Company, 1994, pp 1-752.

110

Bolile infecţioase ale călătorilor; infecţii protozoare şi helmintice

Acest capitol trece în revistă prepararea medicală a persoanelor ce călătoresc peste mări, unele din simptomele ce se pot dezvolta la întoarcere şi diagnosticul şi tratamentul bolilor parazitare obişnuit endemice în SUA şi alte părţi.

PREPARAREA CĂLĂTORILOR

Peste 10 milioane de americani călătoresc anual în ţări în curs de dezvoltare. Înmulţirea importantă a deplasărilor internaţionale şi resurgenţa malariei şi a altor boli infecţioase în lume obligă la prevenirea şi tratamentul problemelor de sănătate ale turiştilor în cabinetul oricărui medic.

Riscul asociat unei călătorii internaţionale depinde de destinaţie, durata călătoriei, starea sănătăţii, vârstă şi de activităţile în perioada deplasării. În general, deplasarea în ţări industrializate nu reclamă precauţii medicale specifice. În contrast, călătorii în zone în curs de dezvoltare, mai ales la tropice, pot fi expuşi la infecţii, potenţial letale. Liniile majore de acţiune în perioada dinaintea deplasării includ imunizările, profilaxia malariei, a diareei călătorilor şi alte probleme care pot fi evitate sau prevenite. Informaţia necesară despre riscurile specifice unei anumite zone geografice, ţinută la zi (săptămânal) poate fi de la CDC (centrul de control al bolilor) prin publicaţiile lor săptămânale sau telefonic la 404-332-4559 (International Traveler's Hotline).

Imunizările

In general, doar vaccinarea împotriva febrei galbene şi antiholerică pot fi impuse prin lege pentru deplasări internaţionale. Ocazional au mai fost, totuşi, cerute vaccinările antipolio şi împotriva meningitei menigococice în timpul unor izbucniri epidemice. Deşi unele imunizări nu sunt considerate obişnuit ca "vaccinări turistice", mulţi americani nu au imunizările de rutină antidiftero- tetanică şi antipolio sau antirujeoloasă, deloc sau sunt incomplete.

În sfârşit, alte imunizări sunt intens recomandate depinzând de tipul şi durata călătoriei. Cu mici excepţii, vaccinurile pot fi administrate simultan. Înaintea vaccinării trebuie făcută o anamneză atentă privitor la antecedente alergice la ou sau celule embrionare de pasăre. Gravidele şi persoanele imunocompromise prin HIV, cancere sau sub chemoterapie ridică probleme importante şi specifice; la aceşti pacienţi sunt contraindicate majoritatea vaccinurilor virale vii atenuate.

Febra galbenă

Acest vaccin cu virus viu atenuat este foarte eficient şi recomandat pentru călătoriile în America de Sud şi Africa unde febra galbenă este endemică. Vaccinarea este foarte eficientă pentru 10 ani dar trebuie efectuată la centre de vaccinare specializate.

Holera

Holera nu este o boală obişnuită a turiştilor dar a reapărut recent în America Centrală şi de Sud unde este o problemă majoră pentru turişti. Vaccinul disponibil nu este foarte eficient şi de aceea nu este recomandat pentru călătorii în ariile endemice. Educaţia sanitară privind sursele probabile şi căile de transmise (apă, alimente) este de departe mai eficientă în prevenirea bolii decât vaccinul. Vaccinarea antiholerică este, totuşi încă, o cerinţă obligatorie călătorilor în unele ţări în curs de dezvoltare. În aceste cazuri este suficientă o singură doză de vaccin.

Rujeola şi oreionul

Până la 20% dintre elevii din primul an de colegiu nu au dovada unor infecţii de rujeolă sau oreion anterior sau a vaccinărilor pentru acestea şi trebuie consideraţi receptivi. Persoanele născute după 1956 care nu au document de la medic că au efectuat vaccinarea sunt la mare risc pentru rujeolă, iar cei după 1970, pentru oreion. În plus, o singură

imunizare antirujeolică până la vârsta de 15 ani poate permite infecția la vârsta de adult tânăr. Ca o corecție, azi este recomandată o a doua vaccinare antirujeolică pentru călătorii internaționali care nu au trecut prin boala naturală. Aceleași considerente se aplică și pentru oreion, deși aceasta nu este, încă, o recomandare oficială. Toate vaccinurile viu atenuate trebuiesc administrate cu cel puțin 2 săptămâni înaintea vreunei administrări de gammaglobuline.

Difteria - Tetanos

Tetanosul este o problemă ubicuitară și este cel mai prevalent în țările tropicale. Un rapel în ultimii 5 ani este recomandat, ceea ce elimină necesitatea unui rapel post accident dacă turistul suferă o injurie cu risc tetanigen în cursul călătoriei. Această recomandare are în vedere mai ales incertitudinea obținerii de materiale sterile de unică folosință în multe zone pe glob. Dată fiind resurgența difteriei în țări ale fostei Uniuni Sovietice și apariția bolii la călători în aceste țări, odată cu anatoxină tetanică se va administra și anatoxină difterică.

Polio

Polio rămâne endemică în multe regiuni din țările în curs de dezvoltare. Majoritatea adulților tineri au fost imunizați cu cel puțin 4 doze de vaccin polio trivalent oral (OPV). Călătorilor internaționali li se recomandă un rapel în plus. Mulți adulți (> 18 ani) nu-și pot aminti, totuși, dacă au primit toate serotipurile de OPV. Aceste persoane vor primi vaccin polio inactivat (IPV) IPV va trebui întreținut prin rapeluri la fiecare 5 ani pentru călătorii în străinătate.

Hepatita A

Hepatita A este un risc major pentru călătorii în zone cu sanitație precară, afectând o cifră estimativă de 1/1000 călători pentru 2-3 săptămâni petrecute în unele zone. De aceea, hepatita A este cel mai important vaccin profilactic pentru turiști. Vaccinul antihepatita A trebuie administrat cu cel puțin 2 săptămâni înaintea plecării. Vaccinul este sigur (NB: termenul "safe" are mai degrabă înțeles de "lipsit de riscuri") și imunogenic.

Meningita meningococică

Meningita meningococică este o boală universală dar cazurile la turiști sunt rare cu excepția contactelor prelungite cu populația locală. Pentru călătorii în India de Nord, Nepal, Arabia Saudită - în timpul pelerinajului (Mosleam Hajj), anumite părți ale Africii subsahariene și alte zone unde există avertismente specifice, se recomandă un vaccin quadrivalent polizaharidic (pentru serotipurile A,C,Y și W 135).

Febra tifoidă

Călătorii internaționali riscă cel mai mult să contacteze o febră tifoidă în subcontinentul Indian, Mexic, partea de vest a Americii de Sud și Africa subsahariană. Pentru călătorii în arii endemice se recomandă vaccinarea - datorită riscului expunerii la apă și alimente contaminate ca și în zonele unde *Salmonella typhi* este rezistentă la multiple antibiotice. Vaccinarea mai este puternic indicată turiștilor cu anaclorhidrie, imunosupresie, sau anemie falciformă ca și celor care sunt sub terapie cronică cu antibiotice cu spectru larg. Vaccinarea adecvată cu vaccinul injectabil cere timp (2 inoculări la o lună interval pentru cei fără imunizare) si se asociază cu efecte adverse semnificative (cel mai des dureri locale și un sindrom pseudogripal) dar conferă o protecție parțială. Vaccinul oral (4 capsule enterice administrate în 7 zile) este la fel de eficient și are mai puține efecte adverse.

Alte vaccinări

Unii călători, ca misionari, medici și antropologiști necesită atenție suplimentară. Aceste persoane trăiesc perioade lungi în țări în curs de dezvoltare sau sunt expuși unor riscuri de a contracta anumite infecții de mare contagiozitate. Se va acorda atenție imunizărilor pentru hepatita B, encefalita japoneză B, ciumă și rabie. În general astfel de consultații vor fi orientate către clinici specializate de boli ale călătorilor.

Profilaxia malariei

Profilaxia malariei este o problemă majoră pentru turiștii internaționali din cauza prevalenței mari și în creștere a rezistenței parazitului la antimalaric. Pentru că riscul este mai ales regional, necesitatea și, mai ales, tipul de profilaxie se vor preciza în funcție de itinerarul deplasării. De exemplu malaria nu se transmite în majoritatea centrelor urbane din Asia de S.E. (ex. Bangkok) dar tulpini deosebit de rezistente de *Plasmodium falciparum* pot fi întâlnite în regiunile rurale. Regimurile profilactice recomandate s-au modificat în ultimii ani. Informațiile detaliate privind riscul de malarie trebuie adaptate la zi. În general, călătorii în zone unde sunt aproape exclusiv prezențe tulpini de *Plasmodium falciparum* sensibile la cloroquina (America Centrală, zona Caraibilor, Africa de Nord și Orientul Mijlociu) vor lua fosfat de cloroquină (300 mg bază sau 500 mg de sare a acesteia) săptămânal începând cu două săptămâni înainte, pe toată durata, și 6 săptămâni după părăsirea ariei endemice. Călătorii în zone unde sunt obișnuite tulpinile de *Plasmodium falciparum* rezistente la cloroquină, vor lua Meflokină (Larium) 250 mg pe săptămână începând cu o săptămână înainte, pe durata călătoriei și patru săptămâni după. Aceste zone includ obișnuit Asia de Sud Est, Africa Subsahariană, America de Sud și Asia de Sud. Regimurile alternative includ cloroquina săptămânal, susținută și cu 3 tablete de Fansidar (pirimetamină-sulfadoxină). Doxyciclina câte 100 mg zilnic este o altă alternativă rezonabilă. Nici o schemă profilactică

nu este complet eficientă în Burma, Thailanda rurală şi anumite părţi din Africa de Est unde rezistenţa la meflokină este o problemă în creştere. Din cauza acestor fapte, atenţia va fi îndreptată spre folosirea sitelor, ecranelor şi soluţiilor respingătoare pentru insecte ca şi pentru diagnosticul şi tratamentul prompt al oricărei ascensiuni termice (temperatura > 102□F - respectiv 39□C) în timpul sejurului.

Diarea călătorilor

Între 20 şi 50% dintre cei ce călătoresc în ţări în curs de dezvoltare, vor face diaree în timpul călătoriei sau scurt timp după întoarcere. Riscurile sunt mai mari pentru deplasările în India, America latină, Africa, Orientul Mijlociu şi Asia de Sud.

Durata medie a unui episod de diaree a călătorilor este intre 3-6 zile.

Aproape 10% dintre acestea durează peste o săptămână. Diareea poate fi însoţită de colici abdominale, greaţă, cefalee, febră mică, vomismente sau balonare.

Mai puţin de 5% au febră peste 101□F (38□C), scaune sanghinolente sau ambele.

Călătorii cu aceste simptome pot avea mai mult decât o simplă diaree a călătorilor şi trebuie să consulte imediat un medic (vezi Cap. 103).

Îmbolnăvirile diareice (inclusiv holera) pot fi evitate prin grija faţă de consumul de apă şi alimente. Toată apa trebuie considerată ca fiind contaminată. Salatele sunt deseori contaminate cu chişti de protozoare şi, împreună cu alimentele oferite pe stradă, sunt alimentele cele mai periculoase întâlnite de majoritatea turiştilor. Alimentele trebuiesc bine coapte, inclusiv carnea, moluştele şi vegetalele. Laptele este deseori nepasteurizat; prin urmare trebuie evitate produsele de lapte.

Subsalicilatul de bismut (Pepto-bismol) poate fi folosit ca măsură profilactică (2 tablete de 4 ori/zi) sau folosit pentru tratamentul crizelor de diaree acută (o uncie (NB: 28,35 g) la fiecare 30 minute de 8 ori). Difenoxilatul (Lomotil) şi Lopederamida (Imodium) pot aduce o oarecare uşurare, dar trebuie evitate în cazurile de diaree severă, de evoluţie febrilă sau de scaune sanghinolente. Pentru tratamentul episoadelor diareice se va recurge la Cotrimoxazol (Bactrim), doxyciclină (Vibramicină) sau una din noile quinolone, cu sau fără asociere de Loperamide, în cure orale de 3 - 5 zile. Aceste scheme reduc durata simptomelor şi sunt eficiente împotriva unei game largi de bacterii patogene, incluzând majoritatea speciilor de *Shigella* şi *Salmonella*. Profilaxia cu antibiotice nu este recomandată în general, cu excepţia deplasărilor foarte scurte, din cauza emergenţei tulpinilor rezistente şi dezvoltării de fotosensibilizare sau a altor reacţii medicamentoase.

Informaţii medicale generale

Alte activităţi periculoase în deplasări sunt expunerea la câini şi pisici (rabie), scăldatul în ape proaspete (schistosomiaze sau leptospiroze) mersul descălţat (viermi cu cârlig sau strongiloidoză) şi înţepăturile de insecte. În plus faţă de malarie, multe boli - incluzând denga, boala somnului şi febra galbenă sunt transmise prin insecte hematofage.

Probleme speciale

Gravidele

Vaccinurile virale vii atenuate sunt contraindicate la gravide şi complică în mare măsură preparativele deplasării. Cloroquina probabil poate fi luată în siguranţă. Călătoria în zone cu malarie rezistentă la cloroquină este un mare risc şi trebuie descurajată cu tărie. Nici un regim medicamentos de prevenire sau tratament al malariei rezistente la cloroquină nu este permis în sarcină, iar malaria la o gravidă este o urgenţă medicală şi pentru mamă şi pentru făt.

Sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA)

Călătorii dar şi ţările gazdă sunt tot mai preocupaţi de problema SIDA. Multe ţări, inclusiv SUA nu permit în prezent intrarea pacienţilor cu SIDA. Multe ţări solicită testarea serologică HIV pentru toţi turiştii care solicită o viză mai lungă de 3 luni şi care cer aprobările oficiale cu mult în avans faţă de momentul călătoriei. Pacienţii cu infecţie HIV necesită preparative speciale înaintea deplasării în ţări în curs de dezvoltare din cauza receptivităţii lor crescute la anumite infecţii (ex. infecţia pneumococică şi tuberculoza).

Majoritatea călătorilor internaţionali sunt informaţi asupra riscului de a contracta SIDA în timpul călătoriei. SIDA este dobândită prin aceleaşi activităţi asociate transmiterii ca şi în SUA. Cele mai îndreptăţite sfaturi avertizează asupra sângelui netestat şi a folosirii acelor nesterile ce pot fi utilizate în urgenţă. În general câteva spitale în aproape toate ţările frecventate de turişti au acum materiale sterile şi testează produsele lor de sânge în uz.

CĂLĂTORUL ÎNTORS ACASĂ

Cu excepţia testului idr. pentru tuberculoză, călătorul întors, asimptomatic, nu necesită teste de control. Problemele clinice ridicate cel mai des de către turişti la scurt timp după sosire, sunt febra şi diareea, în timp ce eozinofilia este motivul cel mai frecvent pentru adresările tardive. Dintre cele 3, febra este cea mai importantă ştiind că o întârziere în diagnosticul unei malarii cu *P. falciparum* poate fi fatală. La pacienţii întorşi din zone cu malarie endemică, febra trebuie să ridice întotdeauna suspiciunea unei malarii până la dovedirea altor cauze chiar dacă aceştia sunt încă în curs de a lua medicaţia profilactică. Este important de precizat specia de malarie prin examenul unui frotiu de sânge şi a picăturii groase, aceasta având implicaţii terapeutice. *P. falciparum* sensibil la cloroquină va fi tratat cu 1 g de cloroquină p.o urmat de câte

500 mg la 6, 24 și 48 ore. Pentru *P. vivax* și *P ovale* (de asemenea sensibile, în general, la cloroquină) acest regim va fi urmat de o cură de 14 zile cu primaquina, zilnic, pentru eradicarea formelor hepatice.

P. falciparum rezistent se tratează cu sulfat de chinină, 650 mg p.o la fiecare 8 ore timp de 3 zile, și tetraciclină 250 mg p.o la fiecare 6 ore timp de 10 zile. Toți pacienții suspecți de infecție rezistentă vor fi spitalizați. În cazurile cu frotiuri negative, în ciuda suspiciunii clinice se vor repeta frotiurile la fiecare 8-12 ore. Dacă febra nu se explică prin malarie vor fi avute în vedere tuberculoza, febra tifoidă, hepatita și infecții enterice ca și abcesele hepatice cu amoebe.

Diareea călătorilor rezistentă la antibioticele empirice și persistentă până după întoarcerea acasă este deseori dată de giardioză. În astfel de cazuri sunt necesare trei probe de scaun proaspăt pentru examinarea ouălelor și paraziților, o examinare din scaun pentru hematii și leucocite și o coprocultură. Din nefericire, *Giardia lamblia* poate lipsi în circa o treime din cazuri chiar și după această examinare. Dacă suspiciunea este mare, de obicei se justifică un tratament empiric de 7 zile cu metronidazol 500 mg de 3 ori/zi. Mai pot fi avute în vedere și bacterii rezistente la antibiotice, amoebiaza, intoleranța temporară la lactoză, invazia bacteriană ca și sprue tropicală.

Eozinofilia la o persoană întoarsă din călătorie este mai puțin frecventă și se manifestă de obicei după săptămâni sau luni. De obicei este datorată de una din variatele infestări helmintice. Este cercetată o probă de scaun pentru ouă și paraziți dar aceasta poate fi negativă în perioada de migrație tisulară a multor viermi intestinali sau în infecția tisulară cu nematode - cum este filarioza și onchocercoza.

Tratamentul celor mai frecvente parazitoze întâlnite de turiști este prezentat în secțiunea următoare. În final trebuie reamintit că unele boli contractate afară pot să se manifeste după mai mulți ani. La prezentarea cu o boală necunoscută, toți călătorii vor fi sfătuiți să reamintească doctorului lor despre călătoria efectuată peste hotare.

INFECȚII PROTOZOARE ȘI HELMINTICE

Infecțiile cu protozoare în SUA (Tab.110-1)

Incidența infecțiilor parazitare este în creștere în toată lumea. Aceasta se datorează în parte emergenței rezistenței antimicrobine (ex. malaria) și a numărului sporit de gazde receptive, mai ales cei cu infecție HIV. Infecțiile cu protozoare survin în SUA mai frecvent în populații selectate de pacienți și pot fi deosebit de severe la gazda imunocompromisă. De exemplu, giardioza și amoebiaza sunt cauze obișnuite de diaree la bărbații homosexuali. Babesioza este foarte severă la pacienții asplenici iar encefalita cu *Toxoplasma* afectează în primul rând pacienții cu SIDA.

Amoebiaza și giardioza

Giardioza este o cauză comună de diaree persistentă, nesângerândă la turiștii reveniți. Deși *G. lamblia* este prevalentă în multe din țările în curs de dezvoltare, călătorii de la St. Petersburg, Rusia au înregistrat rate mult mai mari

TABELUL 110-1 Infecții date de protozoare

Protozoare	Zona	Vector	Diagnostic	Considerații speciale	Tratament
Endemice în SUA					
Babesia microti	Noua Anglie	Căpușe ixodide, transfuzii	Picătură groasă sau frotiu de sânge	Boală severă la persoanele asplenice	Quinină și clindamicină
Giardia lamblia	Regiuni montane	Omul, ? mamifere mici	Examen microscopic, examen de scaun, bilă	Frecventă la bărbații homosexuali, călători, copii de colectivitate	Quinacrină sau Metronidazol
Toxoplasma gondii	Ubicuitară	Pisica domestică, carnea crudă	Clinic; serologic	Gravide și gazde imunocompromise (SIDA)	Pirimetamină și sulfadiazină
Entamoeba hystolitica	S- E	Omul	Examen microscopic din scaun sau amprentă din ulcerație	Frecventă la bărbați homosexuali, turiști persoane in colectivitate	Metronidazol
Cryptosporidium	Ubicuitară	Omul	Frotiu colorat acido rezistent în fecale	Severă la gazde imunodeprimate (SIDA)	Nu
Trichomonas vaginalis	Ubicuitară	Omul	Preparat umed din secreția vaginală	Cauză frecventă de vaginită	Metronidazol
Întâlnite mai ales la turiști și imigranți					
Plasmodium spp	Africa, Asia, S. America	Țânțarul anofel	Frotiu și picătură groasă	Posibilă la turiști reveniți, febrili	În funcție de rezistență (vezi text)
Leishmania donovani	Orientul Mijlociu	Muște de nisip	Biopsie tisulară	Posibilă la imigranți cu febră și splenomegalie	Pentostam
Trypanosoma spp	Africa, America de Sud	Ploșnițe, transfuzii	Examen direct in sânge, Icr.	Foarte rară la turiști; asociată transfuziilor	Suportiv.

de îmbolnăvire, uneori depăşind 50% din persoanele grupurilor mai mari. Bărbaţii homosexuali au de asemenea o prevalenţă ridicată de infecţie din cauza practicilor sexuale specifice. Diagnosticul este pus în general prin identificarea ouălor sau trofozoiţilor la examenul scaunului (cel puţin 3 probe de scaun vor fi examinate).Medicaţia de elecţie la adulţi este metronidazolul (500 - 750 mg de 3 ori zi timp de 7 zile).

Ca şi Giardia, *Entamoeba hystolitca* se transmite pe cale fecal-orală; marea majoritatea a persoanelor infectate este asimptomatică. Spre deosebire de Giardia, poate surveni o boală invazivă extra intestinală, astfel că este important să fie trataţi chiar şi indivizii asimptomatici. Când *E. hystolitica* produce o îmbolnăvire acută, aceasta se manifestă în general printr-o diaree sanghionolentă. În SUA dizenteria amoebiană este uneori diagnosticată eronat ca colită ulceroasă sau maladie Crohn şi administrarea de corticosterioizi poate produce agravarea semnificativă şi megacolon toxic.

Examenul coprologic pentru ouă şi paraziţi este în general pozitiv, dar poate fi necesară sigmoidioscopie pentru examenul amprentei de pe ulceraţie sau o biopsie.

Serologia este utilă pentru eliminarea acestui diagnostic. Aceasta este important mai ales la persoanele din ţările industrializate, deoarece nivelul serologic de pozitivitate este destul de scăzut în aceasta populaţie. Amoebiaza extraintestinală se prezintă cel mai des ca abcese amoebiene hepatice (vezi Cap. 102).

Infecţii protozoare frecvente la turişti şi imigranţi (vezi Tab.110-1)

Malaria

Tratamentul acestei infecţii parazitare este discutat la capitolul "Călătorul întors acasă".

Leishmanioza

Leishmanioza cutanată şi cutaneo-mucoasă va fi avută în vedere la orice turist întors din Orientul mijlociu sau din zone endemice ale Americii Latine care are o leziune persistentă cutanată sau cutaneo-mucoasă. Diagnosticul se susţine pe biopsie. Leishmanioza viscerală va fi suspectată la imigranţii cu febră si splenomegalie. Diagnosticul se pune pe biopsie de măduvă osoasă şi cultură. Leishmanioza cutanată este autolimitantă. Alte tipuri se tratează cu Pentostam (Stibogluconat de Na) 20 mg/kg/zi timp de 20 zile.

Tripanosomiaza africană

În Africa, această infecţie produce boala somnului. Deşi este rareori importată în ţările dezvoltate ea va fi suspectată sistematic la pacienţii severi întorşi din Asia cu febră, cefalee şi confuzie. Mulţi pacienţi îşi amintesc existenţa unui şancru dureros la locul înţepăturii de insectă. Diagnosticul se pune pe examenul direct al sângelui, aspiratului limfatic sau lcr. Tratamentul nu este uniform efectiv şi trebuie să fie supravegheat de un expert în domeniu.

Boala Chagas (Tripanosomiaza americană)

Trypanosoma cruzi este cauza cea mai frecventă de insuficienţă cardiacă în America de Sud, mai ales în Brazilia. Transmisia se face prin contactul cu dejectele unui gândac ("reduvid bugs " sau "kissing bugs"). Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice zeci de ani şi se manifestă târziu prin cardiomegalie, megaesofag sau megacolon. Diagnosticul bolii acute se susţine pe examinarea directă a sângelui. Diagnosticul precoce este esenţial, ştiind că pacienţii pot răspunde la tratamentul cu nitrofurnantoin sau la derivaţi de imidazoli. Cazurile cronice sunt suspectate pe baza serologiei dar o seropozitivitate anamnestică este mare în multe ţări endemice. Tratamentul formei cronice Chagas este suportiv intensiv.

TABELUL 110-2 Infecţii helmintice

Helmintul	Zona	Vector	Diagnostic	Tratament
Endemice în SUA				
Oxiuri (Enterobius)	Ubicuitar	Omul	Exam. direct - ouă	Mebendazol, albendazol
Ascaris lumbricoides	SE	Omul	Exam. fecale (ouă)	idem
Trichiuris trichiura	SE	Omul	idem	idem
Necator americanus	SE	Omul	idem	idem
Frecvente la turişti şi imigranţi				
Strongyloides stercoralis	Ţări în curs de dezvoltare	Omul	Examen fecale pt. larve	Thiabendazol, ivermectin
Schistosoma sp	idem	Melci	Examen fecale pt. ouă	Praziquantel
Wuchereria sp.	Asia	Ţânţari	Examen sânge nocturn	Ivermectin
Onchocerca volvulus	Africa, America Centrală şi de Sud	Musca neagră	Biopsie	Ivermerctin
Loa Loa	AFRICA	Ţânţari	Examen sânge, date clinice	Ivermectin

Infecții helmintice comune în SUA (Tab. 110-2)

Pinworm (Oxiuri)

Enterobiaza (Oxiuraza) este comună în SUA, mai ales la copii. Pruritul perianal este simptomul dominant clinic. Infecția este menținută prin contaminare fecal-orală. Diagnosticul se susține prin aplicarea unei benzi de celofan la anus și examinarea ei ulterioară pentru prezența de ouă. Tratamentul se face cu mebendazol 100 mg doză unică. Se recomandă să fie tratată întreaga familie și pot fi necesare cure repetate.

Alte nematode intestinale

Ascaris (Viermele rotund gigant), *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus* (viermi cu cârlig) și *Trichuris*, încă endemice în SUA, sunt extrem de frecvente la imigranți și ubicuitari în țările în curs de dezvoltare. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Ascarizii și viermii cu cârlig pot da infiltrate pulmonare tranzitorii cu eozinofilie în timpul fazei migratorii a infecției. Infecția masivă cu *Ascaris* poate cauza obstrucții intestinale, biliare sau pancreatice dar în general pacientul află despre propria infestare prin eliminarea unor viermi morți în lungime de 10-20 cm. Infecția cu viermii cu cârlig se poate asocia cu deficiență de fier. Diagnosticul se susține prin examenul fecalelor pentru ouă și paraziți. Fiecare din acești viermi poate fi eradicat cu terapie antihelmintică corespunzătoare.

Infecții helmintice comune turiștilor și imigranților (vezi Tab.110-2)

Strongiloidoza

Strongyloides stercoralis este o cauză frecventă de eozinofilie la imigranți, mai ales cei veniți din Asia de SE. Infecția poate persista ani. Mulți bărbați care au luptat în războiul din Pacific în al II-lea război mondial sau în Vietnam încă mai au infecții active. Deși asimptomatică în mod obișnuit, infecția poate cauza diaree, dureri abdominale și malabsorbție. Acest vierme poate da infecții diseminate potențial letale la indivizi imunodeprimați prin cancer, chemoterapie, corticoterapie sau infecție HIV. Diagnosticul poate fi pus pe examenul scaunului ; dar aceasta nu este o tehnică prea sensibilă. Tratamentul cu Thiabendazol de 2 ori/zi x 2 zile este curativ în peste 90% din cazurile la persoane imunocompetente.

Schistosomiaza

Schistosoma mansoni (Africa, America de S și Caraibe), *Schistosoma japonicum* (Filipine, China și Indonesia) și *Schistosoma mekongi* (Cambodgia, Laos, Vietnam) sunt cauzele cele mai frecvente de hepatosplenomegalie în lume. Infecția cronică poate duce la o formă neobișnuită de fibroză hepatică periportală, obstrucția circulației portale și hemoragii ale varicelor esofagiene. Cazuri nesuspectate în SUA sunt deseori interpretate eronat ca boli hepatice induse prin hepatita B sau alcoolice. Un indiciu către diagnosticul corect este acela că ficatul este mărit în contrast cu ficatul mic, chircit din ciroza alcoolică. *S japonicum* mai poate produce convulsii rezultate prin migrația aberantă a unor viermi adulți la nivelul Sistemului nervos Central. *Schistosoma haematobium* (Africa) produce frecvent hematurie și determină obstrucții urinare. Diagnosticul se pune prin examenul scaunului pentru ouă și paraziți.

Filariaza limfatică

Wuchereria bancrofti și *Brugia malayi* produc la tropice elefantiazis. Pacienții pot prezenta limfadenite acute sau eozinofilie asimptomatică. Mai rar pacienții prezintă simptome pulmonare, infiltrate și eozinofilie marcată (eozinofilie pulmonară tropicală).Diagnosticul este pus pe găsirea microfilariei în sângele obținut la miezul nopții. Tratamentul obișnuit constă intr-o singură doză de ivermectin dar acesta nu omoară și viermele adult.

Loa Loa

Este endemică în Africa Centrală și de Vest. Pacienții prezintă tumefacții subcutanate, pruriginoase tranzitorii (NT - de aici si denumirea curentă „Edemul de Calabar") Eozinofilia este universală. În SUA cazurile sunt deseori interpretate greșit ani de zile ca urticarie cronică. Rareori viermele adult poate fi vizualizat cum traversează camera anterioară a ochiului de unde și denumirea comună a acestui vierme („viermele ochiului") Diagnosticul este suspectat în general pe date clinice și se confirmă prin biopsie.

Orbirea de râu

Infecția cu *Onchocerca volvulus* apare în Africa de Vest și centrală dar și în America Centrală și de Sud. Deși manifestările cele mai severe afectează ochii, manifestarea clinică cea mai frecvent întâlnită în SUA este o dermatită pruriginoasă recurențială. Diagnosticul poate fi făcut prin examinarea directă a unor cupe din piele pentru microfilarii; există de asemenea un test serologic specific. Tratamentul de elecție este cu Ivermectin.

Clonorchiaza

Gălbeaza chinezească - *Clonorchis sinensis* - este important

de a fi diagnosticată la imigranţii asiatici .Simptomele pot fi confundate cu cele ale tractului biliar. Netratată, infecţia poate duce la colangiocarcinom. Tratamentul este cu Praziquantel

Cysticercoza

Forma larvară invazivă a acestei tenii porcine este cauza cea mai frecventă de convulsii în toată lumea, ca şi la adulţii tineri din Los Angeles, în principal imigranţi din Mexic. Tipic, pacienţii prezintă convulsii apărute pentru prima dată sau cefalee severă. O singură leziune inelară este imaginea caracteristică la examenul CT cerebral. Diagnosticul poate fi confirmat printr-un test imunoblot din sângele periferic.

Praziquantel este tratamentul curativ dar poate precipita edem cerebral focal şi convulsii prin omorârea altor cysticercari în lcr. Înainte de tratament va fi consultat un expert.

Taenia intestinală

Trei sunt teniile care infectează obişnuit omul. *Taenia saginata* din carnea crudă de vită, *Taenia solium* din carnea crudă de porc şi *Diphyllobothriun latum* din peştele crud. Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici, dar *T solium* poate cauza o boală invazivă (cysticercoza) dacă ouăle viermelui adult sunt ingerate de om. *D. latum* se asociază cu deficit de vitamina B12. Toate trei se tratează cu Praziquantel.

Hidatidoza

Boala se manifestă de obicei ca o masă chistică hepatică la imigranţii din diferite zone ale globului cu crescătorii de oi. Diagnosticul este important pentru că ruptura chistului poate duce la diseminare. Diagnosticul este deseori suspectat datorită aparenţei chistului (perete calificat şi prezenţă de "nisip hidatic") la examenul CT abdominal. Serologia poate fi de ajutor dar este uneori negativă dacă chistul nu este încă fisurat. În mod curent terapia este în primul rând chirurgicală- excizia chistului fără să se permită evacuarea conţinutului în plagă.

BIBLIOGRAFIE

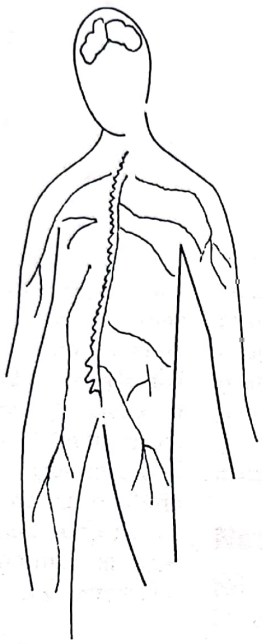
Gardner P (ed.): Health issues of international travelers. Infect Dis Clin North Am 1992;6:275-510.

Mahmoud AAF: Tropical medicine: Current problems and possible solutions. Infect Dis Clin North Am 1995;9:265-274.

US Public Health Service, Department of Health and Human Services: Centers for Disease Control and prevention: Health Information for International Travel, 1995. Washington, DC, Government Printing Office. Updeted on a weekly basis with the blue summary sheet.

Bolile neurologice

Secțiunea XIV



111

Evaluarea neurologică a pacientului

Afecţiunile neurologice pot fi împărţite pe bază clinică în 3 categorii diagnostice principale. Prima, simptome supărătoare pentru pacient care însă frecvent nu se însoţesc de semne clinice obiective sau de probe de laborator care să arate modificări tisulare (Tabel 111-1). Acestea tind să fie cele mai frecvente acuze care aduc pacientul la medicul generalist şi cele mai greu de încadrat într-un diagnostic definitiv şi de tratat cu succes. A doua categorie, afecţiuni neurologice şi neuromusculare intrinseci care afectează fie nervul periferic şi muşchiul, fie sistemul nervos central sau ambele, ca rezultat al unui proces intrinsec genetic anormal, al unui proces de dezvoltare anormal, al unui proces autoimun, neoplazic sau degenerativ (Tabel 111-2).

A treia categorie, boli neurologice determinate de afectarea altor sisteme ale organismului sau de efectul mediului înconjurător asupra sistemului nervos central sau asupra sistemului neuromuscular (vezi Tabel 111-2). Esenţa diagnosticului clinic constă în abilitatea medicului de a identifica cu un mare grad de probabilitate care din aceste 3 categorii au determinat simptomele şi semnele pacientului. Lista întrebărilor progresive din Tabelul 111-3 uşurează mult această sarcină şi de obicei se răspunde cel puţin parţial printr-o anamneză atentă şi o examinare clinică neurologică. Apoi, pot fi cerute teste de laborator din probe corespunzător prelevate pentru a confirma diagnosticul sau pentru a identifica specific un diagnostic precis.

Pentru a micşora riscul de eroare şi a mări şansa unui tratament eficient precoce, medicul trebuie să abordeze sistematic pacienţii cu acuze neurologice potenţiale şi să răspundă la 4 întrebări fundamentale, după cum reiese din tabelul 111-4.

ANAMNEZA NEUROLOGICĂ

Anamneza neurologică este în multe privinţe similară celei medicale generale. Totuşi, multe boli neurologice nu se însoţesc de modificări fizice sau ale probelor de laborator, de aceea anamneza furnizează o mai mare proporţie de informaţii relevante pentru diagnostic decât în cazul afecţiunilor medicale. În plus, deoarece anomaliile neurologice afectează funcţii importante precum gândirea, deplasarea şi afectul, cei mai mulţi pacienţi simt că ceva "nu este în regulă" înainte de apariţia semnelor fizice. Semnele obiective nerecunoscute anterior de pacient sau de familii pot fi nerelevante sau pot determina o eroare de diagnostic. Pe de altă parte, simptome recente, cum ar fi o uşoară slăbiciune, sau o modificare a senzaţiilor, de multe ori reflectă boala, chiar dacă procesul este încă prea subtil pentru a fi observat prin examinare fizică. Datorită faptului că simptomele neurologice sunt resimţite atât de puternic, examinatorul poate localiza anatomic afecţiunea şi poate înţelege fiziopatologia ei înainte încă de a începe examinarea fizică.

Anumite principii ajută la obţinerea unui istoric complet şi corect:

Necesită precizie

Nu se acceptă jargon sau diagnostic din partea pacientului. De exemplu, la un pacient care acuză ameţeli poate fi vorba despre un vertij (un simptom vestibular), o stare de plutire (cauzată de anxietate sau, mai puţin frecvent, de boli cardiovasculare, de o sincopă, ataxie, diplopie sau disociaţie psihogenică – toate având implicaţii diferite.

Simultan ascultaţi şi întrebaţi

Solicitaţi pacientului să folosească propriile cuvinte şi, de câte ori este posibil, fără întreruperi. Totuşi, medicul trebuie să pună întrebări directe pentru a descoperi amănunte relevante, pentru a obţine precizie şi pentru a putea plasa fiecare simptom în propriul său context. Dacă informaţia nu este oferită voluntar, întrebaţi despre profilul temporal al acuzei: debutul a fost abrupt sau gradual; au mai apărut vreodată aceste simptome anterior?; simptomatologia este statică, progresivă, spre amplificare şi agravare sau spre îmbunătăţire? Cereţi detalii despre intensitatea şi frecvenţa simptomelor. Există măsuri care le-au ameliorat ? Au existat factori precipitanţi?

Formează ipotezele

Informaţiile trebuiesc sortate şi triate pentru a ne concentra asupra ceea ce este relevant şi trebuie înlăturate amănuntele nesemnificative. În paralel trebuie conturată ipoteza anatomică şi fiziopatologică asupra originii simptomelor şi care treptat, pe măsura evoluţiei anamnezei trebuie convertite în termeni etiologici.

Ipotezele trebuie să fie în favoarea bolilor *probabile* (de exemplu bolile frecvente sunt mai probabile decât bolile rare), a celor *grave* de exemplu tumorile cerebrale trebuie excluse înaintea unei cefalei tensionale supărătoare, a bolilor *tratabile* (de exemplu trebuie excluse bolile sistemice şi meningionul măduvei spinării înainte de a pune diagnosticul de scleroză multiplă) şi bolilor *neobişnuite* (unii pacienţi au

TABELUL 111-1 Simptome neurologice uzuale, frecvent neasociate cu anomalii structurale sau de laborator

Cefalee
Lombalgie
Amețeală
Insomnie
Oboseală cronică
Anxietate sau panică
Isterie sau simulare
Simptome maniaco-depresive
Simptome schizofrenice

boli rare şi acestea nu trebuiesc uitate).

Întotdeauna acoperiți punctele principale ale unei anamneze complete

Oricât de îndreptățită ar fi acuza principală, asigurați-vă că nu sunt implicate alte semne fizice sau psihologice. În special, întrebați despre starea de dispoziție a pacientului (este depresiv sau încearcă să se sinucidă?), despre activitățile uzuale zilnice şi dacă acestea sunt afectate de boală, despre funcția sexuală şi despre propria părere a pacientului despre boală şi despre efectele acesteia. Întotdeauna întrebați despre consumul de alcool şi de medicamente prescrise sau administrate voluntar.

Sfârşiți prin rezumarea anamnezei

Rezumați istoricul pacientului, întrebând dacă relatarea este corectă şi dacă s-a omis ceva. Acest rezumat liniştește pacientul şi oferă posibilitatea de a obține noi informații şi de a corecta eventualele neînțelegeri.

TABELUL 111-2 Categorii etiologice de boli neurologice

Cauze intrinseci
Genetice sau metabolice
Defecte de dezvoltare
Autoimune
Neoplazice
Degenerative
Cauze extrinseci
Insuficiență a unui organ (extraneural)
Toxice sau nutriționale
Vasculare
Infecțioase
Traumatice
Psihogenice

TABELUL 111-3 Întrebări esențiale în diagnosticul neurologic

1. Pacientul are o afecțiune a sistemului nervos ? Mecanismele fiziologice joacă un rol important în apariția acestor simptome?
2. Care parte (părți) a sistemului nervos este afectată? Leziunea este periferică (mușchi, placă neuromusculară, nerv periferic sau rădăcini) sau centrală (deasupra sau dedesubtul marii găuri occipitale)? Dacă este deasupra este supra sau subtentorială? În fiecare situație, leziunea este unică sau sunt leziuni multiple, stânga sau dreapta, simetrice sau asimetrice? Care din testele specifice pot da răspunsuri utile?
3. Care sunt mecanismele (structural sau fiziologic, vascular, neoplazic, inflamator)?
4. Care este cauza (etiologia) ?

Obțineți informații suplimentare cu privire la istoricul bolii de la rude şi prieteni

Dacă anamneza ni se pare incompletă, în special dacă aceasta sugerează modificări în statusul mental sau în starea de conştiență, trebuie să rugați membrii de familie, prietenii, colegii să adauge elementele omise.

Axați examinarea neurologică pe ipoteza generată de anamneză.

Ipoteza generată în cursul anamnezei va orienta medicul să efectueze, în cursul examinării, unele manevre neurologice care nu sunt de rutină.

EXAMINAREA NEUROLOGICĂ

O examinare neurologică de screening, după cum reiese din tabelul 111-3, durează numai câteva minute.

TABELUL 111-4 Elemente importante în examinarea neurologică

Starea de conştiență.
Status mental.
Orientare, dispoziții, limbaj, memorie, intelect, gândire.
Ortostațiunea şi mersul
Nervii cranieni
Sistemul motor
Forță, tonus, volumul masei musculare, mişcări involuntare, coordonarea mişcărilor.
Sistem senzorial periferic.
Algie, temperatură, vibrație, propriocepție, identificarea obiectelor
Reflexe
Reflexe osteotendinoase
Abdominale
Plantare
Reflexul anal
Sistemul autonom
Tensiunea arterială
Sfincterele
Sistemul vascular
Pulsul şi sufluri carotidiene; artere periferice

Mai mult timp este necesar pentru evaluarea părților din anamneză care sugerează o disfuncție. Consemnați *starea de vigilență*: stare de veghe și alertă, somnolență și letargie, responsivitate numai la stimuli externi (stuporos) sau lipsă de reacție la trezire chiar și la stimuli externi intenși (comatos) ? Examinați *statusul mental* în timp ce luați anamneza. Persoanele la care vorbirea este articulată și comprehensibilă, iar anamneza oferă detalii și date precise despre acuze, rareori prezintă o afectare cognitivă. Cu toate acestea, dacă există dubii verificați (1) orientarea, în special pentru spațiu și timp (2) memoria de scurtă durată (cea mai vulnerabilă funcție a memoriei) rugând pacientul să repete 3 cuvinte disparate, la 5 minute după ce le-a auzit; și (3) capacitatea de abstractizare, prin interpretarea proverbelor și recunoașterea similarităților și diferențelor (băiat–pitic, măr–pară). Deoarece anxietatea poate interfera funcțiile cognitive, examinatorul trebuie să aibă răbdare și să liniștească pacientul. O examinare cantitativă formală cum este "mini mental status" (Tabelul 111-5) poate defini rapid disfuncție cognitivă presupusă.

Observați *postura* și *mersul* pacientului. Un pacient care se poate întoarce brusc, poate merge pe călcâie și pe vârfuri, poate face genoflexiuni și poate merge în tandem nu prezintă deficit motor sau tulburări de coordonare a membrelor inferioare.

Examinați *nervii cranieni:* testați acuitatea vizuală și câmpurile vizuale la toți pacienții și examinați fundul de ochi pentru depistarea anomaliilor vaselor sanguine, ale retinei sau a discului optic. Testați rapid reactivitatea pupilară, mișcările oculare, reflexele corneene, mișcările mandibulei, mobilitatea facială, auzul, deglutiția, vorbirea și respirația. Nu trebuie efectuate testele posturate pentru evaluarea funcției labirintice în absența unui istoric de ameteală sau vertij.

Evaluați forma, *forța musculară* și sensibilitatea proprioceptivă la nivelul membrelor superioare, indicând pacientului să mențină brațele întinse în poziție supinată și cu degetele răsfirate. Oricare din următoarele situații sugerează existența unei anomalii: tremor al brațului sau al indexului la proba index-nas, efectuată cu ochii închiși sau deschiși; devierea unui braț extins la pacientul aflat cu ochii închiși; apariția unei clonii sau contracții musculare. Dacă pacientul acuză slăbiciune musculară sau o tulburare de sensibilitate, fiecare braț va fi examinat individual.

Orice tulburare de sensibilitate la nivelul extremităților a fost cu siguranță descrisă de pacient în timpul anamnezei. Este necesară examinarea atentă a fiecărui dermatom și a distribuției cutanate ale fiecărui nerv periferic în zona de alterare a sensibilității. Testați *reflexele osteotendinoase*: bicipital, stiloradial, rotulian și achilian. Testați reflexele cutanate plantare, ținând cont că un semn Babinski echivoc de obicei nu este anormal. *Activitatea autonomică* și *funcția sfincterelor* este estimată de obicei în timpul anamnezei. Dacă pacientul acuză incontinență sfincteriană pentru urină sau fecale sau impotență recent instalată este necesară evaluarea tonusului sfincterian, contracția sfincteriană voluntară, reflexul anal intern și sensibilitatea perianală. În evaluarea afectării sistemului autonom sau când pacientul acuză ameteală, verifică întotdeauna TA în clino și în ortostatism pentru aprecierea unei hipotensiuni posturale. Pentru evidențierea unei boli vasculare palpați și ascultați arterele carotidă, aortă și palpați pulsul periferic.

Nu vă ghidați după semne neurologice echivoce. În practică, mulți pacienți anxioși fac diferențieri și interpretează ca importante mici modificări ale percepției sensibilității dureroase și vibratorii. Când pacienții acuză tulburări de sensibilitate solicitați-le să le indice distribuția înainte de a-i examina.

TABELUL 111-5 Mini mental status

Test	Scor
În ce an, sezon, dată, zi, lună suntem ?	5
Unde te afli ? (stat, țară, oraș, loc, etaj)	5
Numiți trei obiecte: vorbiți rar și cereți pacientului să le repete (repetați până când pacientul le învață pe toate trei).	3
De la 100 numărați înapoi din 7 în 7 (5 pași) sau spune pe litere în ordine inversă cuvântul "lume"	5
Repetați cele trei cuvinte numite anterior	3
Denumiți aceste obiecte (creion, ceas etc.)	2
Repetați "copilă compătimitoare"	1
Executați o comandă în trei timpi (ia hârtia, îndoai-o și pune-o pe podea)	3
Citește și execută "Închide ochii".	1
Scrie o propoziție simplă.	1
Copiază două pentagoane care se intersectează.	1

*Din scorul total de 30, majoritatea pacienților cu demență avansată realizează sub 15, iar cei cu depresie necomplicată, peste 25. Cei cu deteriorări cognitive mixte sau tranzitorii realizează scoruri între cei normali și cei cu demență ireversibilă

TESTE DIAGNOSTICE: SCOPURI ȘI LIMITE

Progresul tehnic a crescut acuratețea diagnosticului neurologic, dar investigațiile excesive, nenecesare cresc inadecvat costul asistenței medicale. Înainte de a cere o investigație, medicul trebuie să cântărească avantajele oferite de fiecare test pozitiv sau negativ.

Analiza tisulară

Puncția lombară (PL)

Această tehnică simplă și sigură, efectuată conform indicațiilor evaluează indirect anomaliile din fluidul extracelular din sistemul nervos central (SNC). Datorită cefaleei sau lombalgiei care pot surveni după PL, această investigație trebuie să aibă o indicație specifică (Tabelul 111-6). Testul este hotărâtor și are valoare diagnostică în infecțiile leptomeningeale sau diseminări neoplazice leptomeningeale. În prezența unei tomografii cerebrale computerizate (CT) normale, PL stabilește diagnosticul de pseudotumoră cerebrală sau de hipotensiune intracraniană idiopatică. Concentrația proteinelor totale dă informații nespecifice despre prezența unei afecțiuni a SNC și ajută și în diagnosticul neuropatiilor. Electroforeza proteinelor din LCR ajută în diagnosticarea sclerozei multiple, a paraproteinemiilor sau altor boli inflamatorii ale sistemului

TABELUL 111-6 Considerații asupra indicațiilor puncției lombare

Indicații pentru PL

Absolute (înainte de imagistica cerebrală)
- Suspiciunea unei infecții acute a SNC neînsoțită de semne și simptome neurologice primare.
- Înainte de terapia anticoagulantă pentru boli cerebrovasculare (numai dacă nu este accesibilă imagistica cerebrală).

Relative (după imagistica cerebrală)
- Suspiciune de hipertensiune intracraniană, în condițiile în care CT sau RMN sunt normale.
- Suspiciune de afecțiune obscură a sistemului nervos.
- Terapie intratecală pentru leucemie cu diseminare meningeală sau meningită fungică.
- Tratamentul simptomatic al cefaleei severe din hemoragia subarahnoidiană sau pseudotumor cerebri.

Contraindicații ale PL

Absolute: Infecții tisulare în regiunea locului de puncționare.

Relative
- Proces expansiv intracranian sau infraspinal cunoscut sau probabil.
- Diateză hemoragică (anticoagulant sau trombocitopenie)
- Presiune intracraniană crescută datorită proceselor expansive.

Evaluarea diagnostică a LCR

Rutină: Numărarea elementelor celulare și diferențiere (leucocite, hematii), proteinele LCR, glicorahice, colorație Gram, culturi bacteriene, xantocromia.

Studii speciale: celulele neoplazice, benzi oligoclonale, paraproteine, studii speciale pentru boala Lyme, tuberculoză, sifilis, anticorpi antivirali etc.

Complicații ale testului

Frecvente: Cefalee, lombalgie

Rare: Herniere transtentorială sau prin foramen magnum; agravarea simptomelor tumorii spinale; hematom spinal epidural (la pacienți cu diateză hemoragică) hernie de disc sau infectarea discului, reacție la agentul anestezic; meningită (ac contaminat).

LCR=Lichid cefalorahidian; SNC=Sistem nervos central; CT=Tomografie computerizată; RMN=Rezonanță magnetică nucleară.

nervos. Nu trebuie administrate anticoagulante pacienților cu presupus accident vascular ischemic înainte de a exclude o hemoragie intracraniană prin PL sau imagistică cerebrală. PL nu trebuie efectuată la pacienții la care se suspicionează procese expansive intracraniene decât după ce s-a efectuat un CT-cerebral și diagnosticul a rămas în continuare nesigur. Sunt cerute de obicei testele din tabelul 111-4. Pentru a reduce riscul de cefalee postpuncțională trebuie folosite ace scurte și o tehnică blândă a puncției lombare.

Biopsie tisulară

Biopsiile musculare, de nerv periferic sau cerebrale efectuate în scop diagnostic sunt utilizate numai în centrele de specialitate. Uneori ele aduc argumente diagnostice care nu pot fi obținute prin alte mijloace.

Tehnici imagistice (Fig.111-1)

Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Tehnicile imagistice moderne CT și RMN identifică cele mai multe boli structurale ale creierului și măduvei spinării. Un test negativ frecvent are rolul de a liniști pacientul (și medicul) și de a-l asigura că nu există nici o boală structurală severă. Totuși, aceste investigații sunt costisitoare, rareori diagnostichează boli metabolice sau inflamatorii și nu trebuie să se substituie gândirii clinice.

RMN este disponibilă în multe centre și avantajele sale tehnice o fac să fie superioară tomografiei computerizate, cu excepția pacienților cu stimulator cardiac sau clips-uri metalice intracraniene (Tabel 111-7). RMN nu este afectată de structurile osoase și de obicei nu necesită injectarea de substanță de contrast. În plus, imaginile pot fi produse în orice plan, spre deosebire de CT la care imaginile apar numai în plan orizontal și coronal. Frecvent RMN-ul detectează leziuni pe care CT-ul nu le evidențiază, incluzând tumori, anomalii arteriovenoase și arii de desmielinizare. Nu apare iradierea subiectului. Noua tehnologie RMN are capacitatea de a studia activitatea funcțională a creierului ca să monitorizeze modificările cerebrale din cursul unor afecțiuni, precum accidentul vascular cerebral sau traumatismul.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

PET este o metodă CT izotopică utilă pentru evidențierea debitului sanguin cerebral focal și a metabolismului cerebral. Deși rezoluția este mai mică decât a RMN-ului, capacitatea acestei tehnici de a măsura rata metabolică (de exemplu prin creșterea consumului focal de oxigen sau glucoză) ajută pentru diferențierea tumorilor cerebrale de grad înalt de cele de grad mic și poate diferenția modificările postiradiere de recidiva tumorii cerebrale la pacienții tratați.

Tomografie computerizată prin emisie de fotoni (SPECT)

SPECT poate de asemenea să identifice modificări funcționale, dar cu mai puțină exactitate decât RMN sau PET. SPECT folosește o cameră gamma plasată în jurul scalpului pentru a detecta I-131 emis de o moleculă liposolubilă, care după injectare intravenoasă sau inhalare pătrunde în encefal proporțional cu debitul sanguin regional. Rezultatul este sub forma unei hărți statice, semicantitative, a fluxului cerebral regional dedusă din distribuția fluxului sanguin cerebral.

Mielografia

RMN-ul a înlocuit pe scară largă radiografiile și mielografiile în problemele de diagnostic pentru coloana vertebrală și măduva spinării. Ocazional, pentru a obține o vizualizare mai amănunțită a leziunilor rădăcinilor spinale, mielografia este folosită în asociere cu CT. Acest test este valoros în special pentru identificarea herniei de disc, ca și pentru identificarea compresiunilor, măduvei spinării, cozii de cal sau rădăcinilor nervoase.

Angiografia

Vasele sanguine ale creierului și măduvei spinării pot fi vizualizate fie prin injectarea de substanță de contrast direct intraarterial fie prin injectarea unei mai mari cantități de

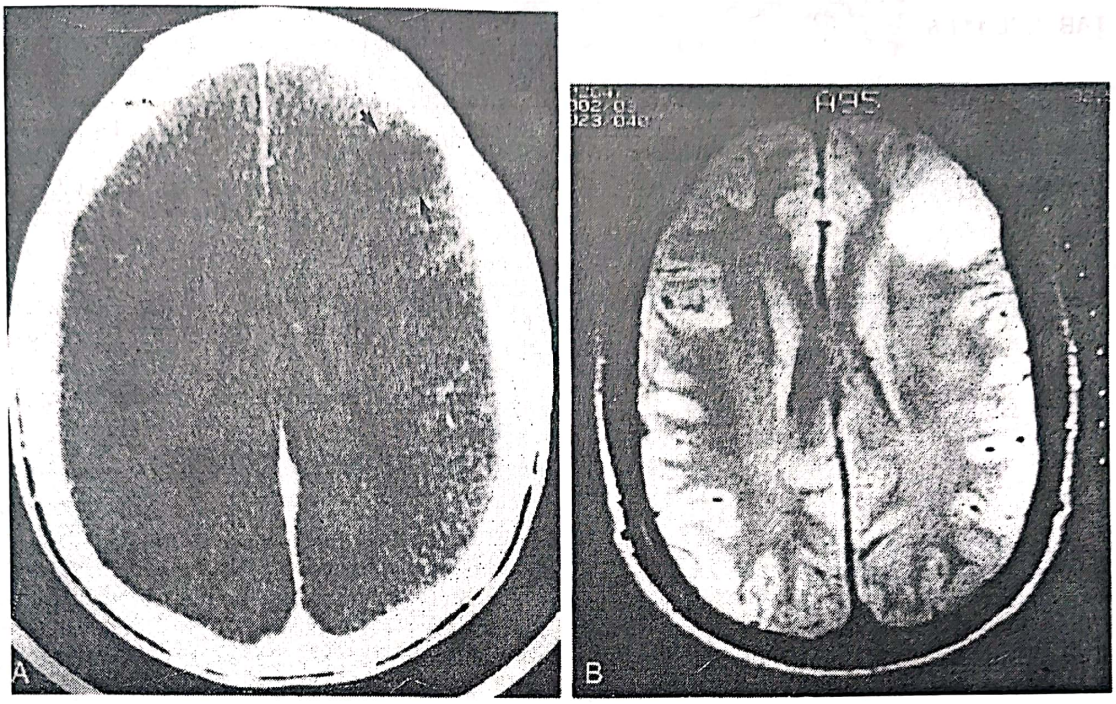


Figura 111-1

Comparaţie a tehnicilor imagistice la un pacient care prezintă un gliom frontal stâng de grad mic. Tomografia computerizată CT (A) s-a efectuat după injectarea unei doze duble faţă de standardul de substanţă de contrast. Arată numai o arie vagă de hipodensitate în lobul frontal (**săgeţile**). Rezonanţa magnetică nucleară (B) la acelaşi nivel, efectuată la câteva zile după CT relevă o arie întinsă de hiperdensitate determinată de alterarea densităţii protonice de către tumora de grad mic. Biopsia a evidenţiat un gliom de grad mic. Pacientul a prezentat o singură criză convulsivă generalizată şi nu are alte semne sau simptome neurologice.

substanţă de contrast intravenos, folosind apoi amplificarea imaginilor prin tehnici computerizate de substracţii. Aceste tehnici sunt folosite în special în centre radiologice specializate. Noile programe de computer vor ajuta RMN să înlocuiască arteriografia pentru multe indicaţii diagnostice.

Studii electrodiagnostice (Tabel 111-8).

Testele electrodiagnostice pot fi foarte utile în diagnosticul diferenţial al bolilor neurologice, dar nu se substituie formulării clinice bazate pe o anamneză atentă şi pe examinare neurologică. Aceste teste sunt costisitoare şi sunt rezervate pentru evaluarea pacienţilor cu diagnostic incert sau pentru a răspunde la întrebări specifice privind anamneza şi examenul obiectiv. Trebuie interpretate numai în contextul anamnezei şi a semnelor clinice neurologice.

TABELUL 111-7 RMN şi CT în diagnosticul neurologic

Avantajele RMN
Fără imagini de artefact osos
Contrastul cu gadoliniu mai sigur decât cu agenţi iodaţi
Rezoluţie (1-2 mm) şi discriminare tisulară în general mai bune
Disponibile planuri de secţiune parasagitale.
Dezavantajele RMN
Contraindicată la pacienţi cu pacemaker cardiac sau clipsuri metalice intracraniene.
Dificil pentru pacienţii în stare critică.
Provoacă claustrofobie.

CT=tomografie computerizată; RMN=rezonanţa magnetică nucleară

Electroencefalografia (EEG)

EEG înregistrează activitatea electrică a cortextului cerebral. Testul este deosebit de util în diagnosticul diferenţial al convulsiilor în special dacă atacul apare spontan sau poate fi provocat în timpul înregistrării. De asemenea ajută la diferenţierea convulsiilor de encefalopatia metabolică şi ajută la diferenţierea cazurilor organice şi psihogene de mutism. Absenţa activităţii EEG, înregistrată corespunzător, susţine diagnosticul de moarte cerebrală.

Studii de conducere nervoasă

Studiile de conducere nervoasă (TABEL 111-8), electromiografia şi studiile de transmisie neuromusculară sunt discutate în capitolul 122.

Potenţiale evocate

Stimulii externi determină modificări ale activităţii electrice a creierului. Folosind tehnici de mediere a semnalului, înregistrările de la nivelul scalpului pot identifica aceşti stimuli. Testele utile din punct de vedere clinic includ: potenţialele evocate vizuale (PEV), potenţialele evocate auditive ale trunchiului cerebral (PEA) şi potenţiale evocate somatosenzitive (PES). PEV pot identifica anomaliile timpului de răspuns central la unul sau la ambii ochi când acuitatea vizuală este normală. Ele sunt utile în mod deosebit

TABELUL 111-8 Studii electrice noninvazive ale sistemului nervos

Testul	Unele indicații	Comentarii
Electroencefalogramă (EEG)	Orice disfuncție cerebrală, în special epilepsia	Sensibilă, dar nespecifică, relativ ieftină
Potențiale evocate vizual (PEV)	Testarea integrității nervului optic și al căilor optice cerebrale	Sensibilă pentru nevrită optică asimptomatică (de exemplu scleroza multiplă)
Potențiale evocate auditive de trunchi cerebral (PEA)	Testarea integrității căilor auditive	Sensibilă pentru tumorile de nerv acustic și afecțiuni ale trunchiului cerebral
Potențiale evocate somatosenzitive (PES)	Testarea integrității căilor senzitive centrale	Sensibilă pentru măduva spinării și afectarea părții inferioare a trunchiului cerebral
Studii de conducere nervoasă	Testează rata de conducere în nervii periferici	Diferențiază demielinizarea de boli axonale, uneori stabilește locul de compresiune al nervului
Studii de transmisie neuromusculară	Miastenia gravis sindrom Eaton-Lambert, botulism	Noninvazivă, dar neplăcută.
Electromiograma (EMG)	Identifică zonele denervate ale mușchiului, detectează reduceri ale activității musculare, identifică modificări miopatice	Ajută la identificarea afecțiunilor neuronului motor periferic, compresiunilor rădăcinilor nervoase, ajută la diferențierea bolilor neurogenice de cele miopatice

pentru identificarea anomaliilor nervului optic sau leziunilor cerebrale la pacienți cu semne clinice de trunchi cerebral și boală a măduvei spinării cum este scleroza multiplă. PEA, obținute prin scurte clic-uri aplicate la o ureche, identifică leziunile nervului acustic și căilor acustice de la nivelul trunchiului cerebral. Anomaliile se asociază cu leziuni în unghiul pontocerebelos și în trunchiul cerebral. Acest test este deosebit de util în identificarea tulburărilor de auz la copii. PES sunt utilizate pentru identificarea leziunilor compresive, demielinizante sau metabolice, în afectarea căilor senzitive centrale, în special în afectarea măduvei spinării. O nouă tehnică de stimulare magnetică a creierului și de înregistrare a potențialelor motorii evocate la nivelul extremităților poate avea o valoare clinică viitoare.

Identificarea genetică

Din cele aproximativ 100.000 gene care determină și mențin dezvoltarea normală și viața ființei umane, aproximativ 60.000 se presupune că ar contribui la funcțiile neurologice sau musculare. Mai multe mii de gene par să acționeze exclusiv în dezvoltarea și menținerea creierului și a conexiunilor sale. La momentul apariției acestei publicații, studiile genetice au identificat peste 100 anomalii neurologice și multe altele se adaugă în fiecare lună. În prezent, analiza genică este costisitoare și rareori este un instrument important în diagnosticul neurologic. Deși expresia genelor și funcțiile lor post-translații devin mai bine înțelese, totuși terapia genică va depinde aproape sigur de teste precise, de rutină pentru a obține rezultate de succes.

BIBLIOGRAFIE

Aminoff MS, Greenberg DA, Simon RP: Clinical Neurology. 3rd ed. Stanford, CT, Appleton & Lange, 1996.

Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in Clinical Practice. 2nd ed. 2 vols. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995.

Neurology. Part 14. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1957-2171.

Patten J: Neurological Differential Diagnosis, 2nd ed. Berlin, Heidelberg, and New York, Springer-Verlag, 1995.

Rowland LP (ed.): Merrit's Textbook of Neurology, 9nd ed. Baltimore, Wiliams & Wilkins, 1995.

112

Tulburări ale stării de conştienţă şi ale activităţii cerebrale superioare

Starea de conştienţă a omului este expresia interacţiunii a două funcţii neurologice majore: starea de veghe şi procesul cognitiv. Ritmul circadian recurent, în care somnul alternează cu starea de veghe, este o activitate comportamentală primitivă din punct de vedere filogenetic, care este reglată predominant de structurile nucleare din partea superioară a trunchiului cerebral, hipotalamusul ventromedian şi creierul anterior bazal. Spre deosebire de acestea, conţinutul gândirii şi comportamentele învăţate sunt expresia funcţionării unor mecanisme neurale mai complicate, dependente de interacţiunea a milioane de neuroni şi celule de susţinere, localizate în substanţa cenuşie din emisferele cerebrale şi nucleii subcorticali, aflaţi în legătură directă cu acestea: talamusul şi ganglionii bazali.

În acest capitol sunt descrise tulburările stării de conştienţă sub diverse aspecte. Mai întâi sunt discutate problemele legate de somnul normal şi de cel anormal, după care este prezentată o diversitate de tulburări patologice ale stării de conştienţă globală, care afectează creierul şi integritatea individului.

A. Somnul şi tulburările sale

FIZIOLOGIE

Ritmul somn-veghe este reglat cronologic de către nucleii suprachiasmatici ai hipotalamusului. În interiorul hipotalamusului, ariile posterioare stimulează starea de veghe, în timp ce populaţiile neuronale situate anterior stimulează activ somnul. Nucleii colinergici localizaţi în tegmentul pontin anterior trimit fibre atât la hipotalamus cât şi la creierul anterior bazal. Activitatea acestui sistem ascendent are o contribuţie critică la starea de veghe şi cea de somn şi, de asemenea, poate influenţa activitatea cognitivă cerebrală. De exemplu, somnul de tip REM (rapid eye movements) depinde de integritatea acestor structuri pontine.

Somnul normal, aşa cum apare pe electroencefalogramă (EEG) se desfăşoară în patru stadii de profunzime plus REM. Stadiul 1 este de tranziţie şi este răspunzător de scurtele episoade de somnolenţă din starea de veghe, precum şi de intrarea în stadiile ulterioare ale somnului. Somnul profund, odihnitor din stadiile 3 şi 4 apare la copii şi la adulţii tineri şi dispare treptat, în general după vârsta de 50 ani, astfel că persoanele vârstnice se trezesc de obicei de câteva ori în cursul nopţii.

Necesităţile individuale de somn la persoanele sănătoase variază larg, de la 4-5 ore pe zi la 9-10 ore. Exerciţiile fizice moderate reduc perioada de latenţă a instalării somnului şi pot predispune la perioade de somn mai lungi şi mai adânci. Anxietatea, preocuparea, depresia, medicamente cum ar fi cofeina şi condiţii somatice ca febra, durerea şi bolile cardiopulmonare, toate contribuie la tulburări subiective de somn. Insomnia supărătoare sau hiposomnia poate avea diverse aspecte: Persoanele în vârstă dorm mai puţin satisfăcător decât cele tinere; unele persoane care suferă de insomnie acuză o perioadă de latenţă crescută de instalare a somnului, în timp ce altele menţionează că se trezesc în plină noapte sau dis-de-dimineaţă.

Deşi subiectiv sunt supărătoare, asemenea variaţii de somn determină în mică măsură sau nu determină deloc tulburări funcţionale. La persoanele ce suferă de "insomnie" studiile au arătat că perioadele de somn sunt aproape întotdeauna mai mari decât cele descrise de subiecţi. Ceea ce aceste persoane îşi amintesc sunt momentele de trezire. Se pare că insomnia severă, o reducere a somnului total la 3-4 ore pe zi sau chiar mai puţin, indiferent de cauză, scade eficienţa proceselor mentale.

PRINCIPALELE TULBURĂRI ALE SOMNULUI

În *insomnia* cu debut recent se linişteşte şi se încurajează bolnavul, eforturile fiind îndreptate către rezolvarea problemelor medicale sau psihologice de bază; dacă este necesar se prescriu cu atenţie sedative uşoare. O asemenea abordare prudentă poate fi neplăcută pentru unii bolnavi, dar cele mai multe cazuri de insomnie cronică sunt extrem de greu de tratat, deoarece toate hipnoticele eficiente pot induce, mai devreme sau mai târziu, toleranţă, atunci când sunt luate în doze ce nu creează dependenţă. Insomnia acută datorată unei afecţiuni intercurente, unei dureri acute fizice sau tulburări emoţionale, schimbării de fus orar şi altor situaţii similare, se tratează cel mai bine, la pacienţii care nu au alte boli asociate, cu doze mici de benzodiazepine cu durată scurtă de acţiune – zolpidem 10 mg sau triazolam 0,125 mg seara la culcare. La pacienţii mai în vârstă şi la cei cu febră sau boli sistemice se preferă sedative mai uşoare, cum ar fi: benadryl, clorhidrat sau flurazepam. Cu fiecare din aceste preparate, jumătate din doza recomandată de producător este de obicei suficientă la persoanele în vârstă, nedependente.

Antidepresivele triciclice luate în priză unică, seara la culcare, pot fi utile în tratamentul insomniei din depresie. Alcoolul, deşi larg răspândit, nu este de preferat a fi luat în scop sedativ, scurtează perioada de latență pentru instalarea somnului însă tinde să reducă durata somnului şi să producă senzații neplăcute la trezire (mahmureală). Se produce adesea toleranță, ceea ce îi determină pe bolnavi să consume cantități mai mari pentru a obține un efect.

Hipersomnia, definită arbitrar ca o creştere persistentă cu 20 până la 30% a duratei somnului peste norma considerată pentru orice persoană dată, poate reflecta o oboseală copleşitoare, o stare depresivă, sau o afecțiune neurologică severă. Hipersomnia cronică sau recurentă este adesea un simptom al narcolepsiei sau ale unuia din sindroamele de apnee în somn.

Narcolepsia este o tulburare cronică de cauză necunoscută, caracterizată prin episoade scurte, recurente de somnolență necontrolabilă. Debutează la tineri, în jurul vârstei de 20 ani, fiind însoțită de una sau mai multe din următoarele manifestări: (1) *atacuri de somn* - constau în apariția bruscă, necontrolabilă şi la momente inoportune a unor episoade de somn REM, care întrerup starea de veghe normal programată; (2) *cataplexie*, - un fenomen de instalare brutală a unei hipotonii musculare, precipitat de surprize sau emoții; (3) *halucinații hipnagogice*, experiențe intense, asemănătoare stării de vis ce însoțesc zona crepusculară între somn şi starea de veghe; (4) *paralizia de somn*, o senzație copleşitoare că persoana respectivă nu se mai poate mişca, apărută în momentele de trezire din somn.

Toate aceste fenomene pot fi trăite, într-o oarecare măsură, şi de persoanele sănătoase, dar în narcolepsie simptomele se intensifică până la punctul în care perturbă complet viața socială şi preocupările pacienților sau produc situații periculoase cum ar fi adormitul la volan. Predispoziția către narcolepsie pare să fie moştenită autosomal – dominant, la cei mai mulți bolnavi fiind prezent haplotipul specific DQB10602. Manifestările clinice ale sindromului narcoleptic variază considerabil şi etiologia sa este necunoscută. Tratamentul medicamentos are o valoare limitată, deşi administrarea de metilfenidate poate fi utilă în unele cazuri. În cazurile refractare tratamentul simptomatic cu alți derivați de amfetamină sau inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) poate produce ameliorări.

Tulburările de somn ce se pot produce la persoane altfel normale includ: enurezisul, pavorul nocturn, coşmarurile, somnambulismul (mersul în somn) sau vorbitul în somn. Toate aceste condiții afectează predominant copiii. Deşi starea de tensiune, anxietatea şi alte probleme psihologice pot accentua tendințele, ele nu reprezintă probabil cauza. Imipraminul, în doze de 25-50 mg administrat seara la culcare, poate fi util în unele cazuri de enurezis. Câteva din celelalte tulburări se ameliorează după administrarea de benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune, seara la culcare. Multe din aceste condiții se remit spre sfârşitul adolescenței sau în perioada vârstei adulte.

Sindromul "picioarelor agitate" sau agitația generală a corpului cu caracter intermitent este o tulburare care fie precede somnul, fie îl întrerupe, în special la persoanele în vârstă. Mai există tratament specific, însă evitarea meselor de seară bogate şi a consumului de alcool aduce uneori beneficii.

BIBLIOGRAFIE

Aldrich MS: The neurobiology of narcolepsy-cataplexy. Prog Neurobiol 1993;41:533-541.

Kryger MH, Roth T, dement WC: Principles and Practice of Sleep Medicine. 2nd ed. Philadelphia; WB Saunders, 1994.

B. Tulburările patologice ale stării de conştiență

TULBURĂRILE DE DURATĂ ALE STĂRII DE CONŞTIENȚĂ.

Prin definiție, tulburările de durată ale stării de conştiență pot persista de la câteva ore până la o durată indefinită. Tulburările primare ale stării de veghe include *stuporul* şi *coma*

TABELUL 112-1 Conştiența şi alterările stării de conştiență

Conştiența. Starea de trezire în care există posibilitatea de a avea cunoştință de sine şi de mediul înconjurător.

Coma. Starea cu ochii închişi, asemănătoare somnului, în care nu există nici o dovadă certă că pacienții ar avea cunoştință de gândurile lor (de lumea interioară) sau de evenimentele exterioare.

Stuporul. Starea de indiferență psihologică care poate fi întreruptă doar printr-o stimulare externă viguroasă şi susținută.

Delirul, cunoscut de asemenea şi ca stare confuzională. Starea acută sau subacută caracterizată prin reducerea tranzitorie a claritații conştienței legată de mediul înconjurător. Simptomele includ tulburări de memorie, cel puțin dezorientare parțială, tulburări de percepție, gândire şi iluzii. Stările confuzionale prelungite pot fi greu de deosebit de stările precoce de demență cronică. Formele de delir agitat sau sever pot însoți adesea bolile toxice sau infecțioase. Pacienții afectați devin agitați şi zgomotoşi, mulți prezintă halucinații , de obicei vizuale. Se poate produce o stare onirică, caracterizată printr-o imposibilitate de a se recunoaşte pe sine, la fel ca şi inversarea ritmului somn-veghe, însoțită de episoade de insomnie sau hipersomnie.

Starea vegetativă. Condiție ce reflectă o afectare cerebrală severă, caracterizată prin menținerea ritmului somn-veghe şi absența oricărui proces cognitiv. Adesea sunt prezente: o termoreglare relativ normală, masticație, deglutiția, respirația şi reglarea circulației. Reacțiile comportamentale sunt reprezentate doar de reflexele motorii primitive sau de reacțiile instinctiv emoționale de agitație sau plâns.

Sindromul "locked-in". O condiție rară în care datorită afectării severe a căilor motorii centrale sau periferice, este împiedicată orice formă de comunicare. Pacienții afectați rămân conştienți dar nu pot exprima acest lucru deoarece comunicarea este paralizată., Această condiție poate fi produsă fie de întreruperea bilaterală a tracturilor corticospinale în trunchiul cerebral, fie de o polineuropatie motorie severă. Experiențe comparabile, dar de durată mai scurtă, pot fi trăite de pacienții conştienți ce sunt intubați pentru a fi menținuți în viață.

Moartea creierului. Pierderea permanentă a tuturor funcțiilor cerebrale esențiale, în ciuda continuării susținerii artificiale vitale cerebro-pulmonare şi a altor viscere. Moartea creierului a fost acceptată ca fiind echivalentă cu moartea individului, aproape peste tot în SUA şi Europa de Vest. Tabelul 112-2 furnizează criteriile de diagnostic.

Tulburările de conținut ale stării de conștiență, cauzate organic, instalate acut, dar cu caracter reversibil sunt denumite *delir* sau *encefalopatie metabolică;* alterarea stării de veghe şi a atenţiei însoţesc de obicei ultimele stări.
Tulburările de durată ale stării de conştienţă pot fi cauzate fie de întreruperea patologică a mecanismelor de trezire din trunchiul cerebral superior – hipotalamus, fie prin afectarea organică, global-difuză, a zonelor corticale care reglează funcţiile mentale şi comportamentale. Tulburările psihice focale, limitate, cum ar fi afazia, pierderea selectivă a percepţiei sau tulburările specifice de învăţare sunt descrise în acest capitol , mai spre sfârşit, împreună cu declinul permanent al funcţiei cognitive denumit demenţă.

Mecanismele şi diagnosticul stării comatoase

Mecanismele

Tulburările care afectează creierul într-un mod atât de extensiv sau de strategic încât să întrerupă starea de conştienţă se împart în trei categorii (Tabelul 112-3):(1)procese înlocuitoare de spaţiu supratentoriale: neoplazii sau hemoragii care fie (a) invadează sau distrug direct partea posterioară a diencefalului ventromedial sau (b) cresc atât de mult încât comprimă ariile diencefalice bazale sau le herniază transtentorial; (2)leziuni organice subtentoriale care afectează bilateral sau distrug sistemele mezencefalopontine de activare a stării de veghe; şi (3) tulburări metabolice difuze sau organice multifocale care simultan sau într-o succesiune rapidă produc disfuncţii emisferice extinse, severe. Aceste condiţii din urmă pot deprima mecanismele stării de veghe fie direct, fie prin întreruperea brutală, a stimulării lor prin feedback de către cortexul cerebral.

TABELUL 112-2 Criteriile de diagnostic ale morţii creierului

1. Trebuie cunoscute natura şi durata comei.
   a. Cunoaşterea unei boli organice sau a unei cauze sistemice metabolice ireversibile.
   b. Nu există nici o posibilitate de intoxicaţie medicamentoasă sau hipotermie sub 32°C; nu a fost administrat recent în scop terapeutic nici un medicament paralizant sau sedativ.
   c. O observare timp de 6 ore a lipsei activităţii cerebrale este suficientă în cazurile de boli organice cunoscute, atunci când alcoolul sau vreun medicament nu sunt implicate în etiologie sau tratament; astfel este necesară o supraveghere de 12 până la 24 ore plus un screening medicamentos negativ.
2. Absenţa activităţii cerebrale şi a trunchiului cerebral.
   a. Absenţa oricărei reacţii comportamentale sau reflexe la stimuli dureroşi deasupra lui foramen magnum.
   b. Pupile fixe.
   c. Absenţa răspunsurilor oculo-vestibulare la proba calorică (instilarea a 50 ml de apă cu gheaţă).
   d. Se întrerupe ventilatorul pentru 10 minute (multe centre cer o creştere a $PaCO_2 \geq 20$ mm Hg în cursul apneei).
   e. Circulaţia sistemică poate fi intactă.
   f. Reflexele pur medulare pot fi conservate.
3. Criterii* suplimentare (opţionale, oricare acceptat).
   a. EEG izoelectric timp de 30 minute.
   b. Absenţa circulaţiei la examenul fluxului sanguin cerebral.

*Pot fi utile în cazul unor probleme medico-legale sau atunci când se prelevează organe în vederea transplantului, în special în primele 6 ore de la momentul în care a fost stabilit diagnosticul EEG = electroencefalogramă.

TABELUL 112-3 Principalele cauze de stupor şi comă

I. Leziuni supratentoriale
   A. Compresia diencefalului pe trunchiul cerebral superior sau herniera acestuia (de obicei): hemoragie cerebrală, infarct cerebral masiv, hematom subdural, hematomul epidural, tumorile cerebrale, abcesele (rare)
   B. Invazia directă sau distrugerea părţii posterioare a hipotalamusului ventromedian: neoplazii, infarcte, encefalite (mai puţin frecventă)
II. Leziuni subtentoriale (care comprimă sau afectează formaţiunea reticulară din mezencefal şi puntea superioară): hemoragii pontine sau cerebeloase, infarct în mezencefal – punte superioară, tumori, abcese cerebeloase) demielinizări acute (rare)
III. Leziuni metabolice şi leziuni difuze.
   A. Medicamente psihoactive sau otrăvuri exogene.
   B. Anoxia sau ischemia.
   C. Encefalopatii mixte: îmbătrânirea patologică, stările postoperatorii, infecţiile sistemice, medicamente în diverse combinaţii.
   D. Insuficienţă hepatică, renală, respiratorie şi pancreatică.
   E. Hipoglicemie.
   F. Infecţii: meningite, encefalite.
   G. Leziuni organice mici, multifocale; metastaze, embolii, trombi.
   H. Comoţiile şi stările postictale.
   I. Tulburări hidroelectrolitice.
   J. Deficienţe nutriţionale.
IV. Lipsa de reactivitate de cauză psihogenă.

Multe din aceste condiţii difuze sau multifocale au mai mult un substrat chimic decât unul organic. Asemenea boli fără leziuni structurale pot să nu producă nici o anomalie la investigaţiile imagistice cerebrale şi creează probleme de diagnostic şi tratament.

Abordarea unui pacient comatos

Odată ce este obţinut istoricul bolii, examenul fizic şi testele de laborator pot furniza date cruciale. O evaluare a semnelor motorii şi neurooftalmologice la care se adaugă o apreciere a pattern-ului respirator iniţial oferă adesea cele mai utile informaţii chimice pentru stabilirea unui diagnostic provizoriu. Investigaţiile imagistice cerebrale ajută la localizarea clinică a leziunii şi depistează majoritatea leziunilor cu efect de masă generatoare de comă sau a leziunilor distructive, dacă ele există. Examinarea sistematică a probelor de sânge, urină, LCR şi a altor ţesuturi oferă indicaţii specifice despre cauza multora dintre encefalopatiile metabolice. În paragrafele următoare vor fi discutate mai în detaliu aceste principii.

Leziunile supratentoriale (Fig. 112-1). Cele mai frecvente cauze supratentoriale de alterare acută sau subacută a stării de conştienţă sunt reprezentate de leziunile emisferice expansive care comprimă cortexul de vecinătate, angajându-l fie în jos, astfel încât diencefalul este deplasat spre mezencefal, fie în jos şi lateral astfel încât comprimă lobul temporal şi-l împinge spre talamus şi mezencefal.

În funcţie de localizările lor anatomice majoritatea maselor supratentoriale produc semne neurologice de focar înaintea tulburărilor evidente ale stării de conştienţă. Semnele clinice iniţiale pot fi de ordin comportamental şi psihic sau

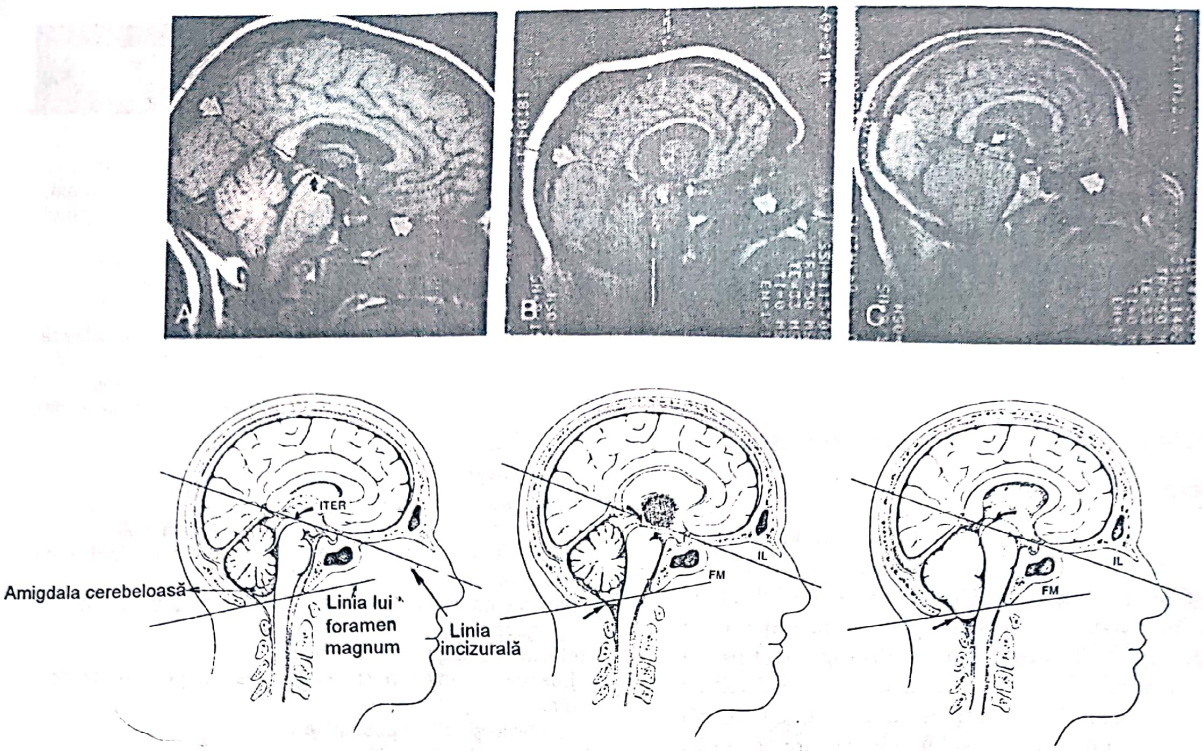


Figura 112-1

Diagrama mediosagitală şi imagini RMN ale unui creier normal, la o persoană adultă, care este comparat cu două situaţii patologice în care se produce herniera: o herniere transtentorială, în jos sau în sus, precum şi o herniere prin foramen magnum. *A*,Creier al unui bărbat normal de 45 ani. Linia incizurală (IL) defineşte planul deschiderii tentoriale, care se întinde între joncţiunea dintre vena lui Galen şi sinusul venos drept, şi procesul clinoid anterior. ITER = deschiderea rostrală a apeductului lui Syilvius (săgeata neagră curbată), este situată pe sau în limitele a 2 mm ale IL. Amigdalele cerebeloase rămân chiar deasupra lui foramen magnum (FM). *B,* Herniera transtentorială îndreptată în jos datorită unui chist coloid cronic aşezat în ventriculul III. (umbra rotundă de pe diagramă). Săgeata albă curbată de pe RMN este îndreptată spre apeduct, talamusul posterior şi mezencefal care sunt deplasate cu 8 mm caudal faţă de IL. Amigdalele cerebeloase sunt vizibile la nivelul lui foramen magnum. *C,* Herniera tentorială îndreptată în sus, plus hernierea prin foramen magnum s-a produs secundar unui limfom cerebelos la un pacient de 32 ani cu infecţie HIV-1. Cerebelul este mărit. Iterul (săgeata neagră curbată) şi mezencefalul rostral au herniat cu 6 mm deasupra lui IL iar trunchiul cerebral este turtit între cerebel şi baza craniului. Amigdalele cerebeloase au herniat în foramen magnum. (Din Plum F: Sustained impairments of consciousness. *În* Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1971.)

pot consta din tulburări senzitivo-motorii contralaterale leziunii. Pe măsură ce asemenea mase cerebrale cresc în dimensiuni, ele deplasează talamusul şi hipotalamusul, diminuând starea de veghe şi determinând semne motorii, bilateral. Reflexele pupilare controlate de trunchiul cerebral, mişcările conjugate ale globilor oculari şi reflexele oculo-vestibulare rămân parţial sau complet conservate în stadiile precoce de comă supratentorială. Dacă progresia compresiei diencefalice nu este stopată, procesul conduce la hernierea transtentorială.

Leziunile primare distructive sau invazive ale talamusului/hipotalamusului paramedian posterior sunt cauze supratentoriale bine stabilite, dar mai puţin frecvente de stupor şi comă. Această zonă poate fi afectată selectiv de accidentele vasculare prin ocluzia porţiunii superioare a arterei bazilare, de neoplazii, în special limfoamele primitiv

TABELUL 112-4 Caracteristicile leziunilor organice supratentoriale ce conduc la starea de comă

Simptomele iniţiale sunt de obicei de focar: afazie, crize epileptice focale, hemipareză contralaterală, tulburări senzitive sau indiferenţă faţă de un hemicorp; tulburări comportamentale caracteristice lobului frontal; cefalee.
Disfuncţia cerebrală se mută în sensul rostral – caudal. Ex.: semne motorii de focar → semne motorii bilaterale → alterarea stării de veghe.
Semne anatomice limitate de obicei la un singur nivel anatomic sau la un nivel anatomic adiacent (şi nu difuze).
Funcţiile trunchiului cerebral sunt conservate până la producerea hernierii.

TABELUL 112-5 Semnele hernierii transtentoriale centrale şi uncale

	Centrale	Uncale
Starea de veghe	Se alterează precoce	Se alterează tardiv
Pupilele	Mici, egale, reactive	Midriază ipsilaterală
Reflexele oculocefalice	Păstrate, conjugate	Paralizie unilaterală de nerv III
Motorii	Decerebrare precoce	Decerebrare tardivă
Respiratorii	Oftat, căscat, respiraţie periodică	Hiperventilaţie centrală, tardiv

cerebrale, de granuloame cum ar fi cele din sarcoidoză sau de encefalită acută. În oricare din aceste condiţii manifestările contrare, de obicei constau în hipersomnie treptată sau rapid progresivă, uneori trecând într-un somn din care pacientul nu poate fi trezit, în cea mai mare parte a zilei. Diagnosticul specific este în funcţie de alte semne de disfuncţie talamică sau de trunchi cerebral, la care se adaugă informaţiile obţinute prin studii imagistice şi, mai puţin frecvent, prin examenul LCR.

SINDROAMELE DE HERNIERE (vezi Fig. 112-1). Hernierea transtentorială se poate produce fie în sus, fie în jos. Hernierea în jos poate îmbrăca două forme (Tabelul 112-5). *Compresia – hernierea centrală* comprimă şi până la urmă deplasează diencefalul de pe linia mediană, transtentorial, către mezencefal.

În timp ce se produce acest proces starea de veghe este alterată, semnele bilaterale de neuron motor central tind să înlocuiască semnele de focar precoce şi se instalează semnele disfuncţiei hipotalamice: pupile mici, egale, reactive la lumină. Semnele de disfuncţie a trunchiului cerebral (ex.: modificările mişcărilor oculare) apar pe măsură ce mezencefalul devine sever comprimat de către deplasarea în jos a diencefalului. *Hernierea uncală (laterală)* se produce atunci când o leziune ce ocupă fosa temporală expansionează şi împinge uncusul ipsilateral deasupra marginii tentoriului ipsilateral, comprimând astfel nervul III şi mezencefalul (vezi Figura 120-1). Alterarea stării de conştienţă şi tulburările motorii bilaterale apar relativ târziu, semnul cel mai precoce de afectare gravă fiind de obicei dilatarea incipientă a pupilei. Fiecare formă de herniere avertizează asupra compresiei iminente a trunchiului cerebral superior şi necesită o intervenţie rapidă şi eficientă, care să prevină leziunile neurologice ireversibile.

LEZIUNILE SUBTENTORIALE. Leziunile subtentoriale produc comă prin afectarea sau comprimarea sistemului activator ascendent localizat în tegmentul pontin superior şi mezencefal. Deoarece formaţiunea reticulară înconjură sau este localizată în apropierea căilor oculomotorii şi a nucleilor nervilor cranieni din porţiunea superioară a trunchiului cerebral, debutul stuporului sau al comei, produsă prin leziuni subtentoriale este întotdeauna însoţit de semne de afectare a nervilor cranieni superiori. De asemenea, cele mai multe leziuni subtentoriale, generatoare de comă sunt de natură organică şi pot fi identificate prin RMN. Tabelul 112-3 cuprinde cauzele lor cele mai frecvente, iar tabelul 112-6 prezintă simptomele şi semnele lor caracteristice.

TABELUL 112-6 Caracteristicile leziunilor subtentoriale generatoare de comă

Debutul comei este adesea brusc.
Simptomele disfuncţiei trunchiului cerebral pot preceda coma.
Semnele de trunchi cerebral sunt întotdeauna prezente.
Răspunsurile calorice sunt neconjugate sau absente.
Pupilele anormale: punctiforme (punte), fixate (mezencefal) neregulate şi/sau inegale (mezencefal – punte).
Adesea semne bizare: "reverenţă oculară" (ocular bobbing) respiraţie ataxică etc.
Adesea semne de disfuncţie cerebeloasă sau motorii bilaterale.

TABELUL 112-7 Caracteristicile encefalopatiei metabolice

Adesea asociată cu procesul de îmbătrânire, schimbarea mediului şi boli sistemice acute.
Confuzia, letargia, delirul preced adesea sau înlocuiesc coma.
Semnele motorii, dacă sunt prezente, sunt de obicei simetrice.
Apar asterixis bilateral şi mioclonii.
Reacţiile pupilare sunt de obicei conservate, mişcările oculare tonice induse calorice sunt adesea prezente.
Tulburările senzitive sunt de obicei absente.
Este frecventă hipotermia moderată.
Semnele anormale reflectă o disfuncţie cerebrală incompletă, fiind afectate multiple nivele anatomice.

TULBURĂRILE METABOLICE, DIFUZE ŞI MULTIFOCALE CE PRODUC DELIR SAU COMĂ. Tabelul 112-3 cuprinde principalele afecţiuni. Ele tind să afecteze difuz creierul şi produc simptome şi semne caracteristice atât de disfuncţii cerebrale întinse cât şi disfuncţii concomitente de trunchi cerebral. În funcţie de particularităţile bolii, severitatea şi rata ei de apariţie, simptomele encefalopatiei metabolice multifocale pot include tulburări cognitive, reducerea stării de veghe sau ambele. Supradozarea medicamentoasă acută, autoindusă sau hipoglicemia severă, brusc instalată pot precipita de exemplu o comă acută cu puţine simptome prodromale. Dimpotrivă, intoxicaţia medicamentoasă uşoară sau o reducere moderată a glicemiei determină un comportament confuz susţinut sau bizar.

Semnele şi simptomele (Tabelul 112-7). În stadiile precoce este caracteristică o stare confuzională acută sau subacută, însoţită de agitaţie şi scăderea vigilenţei. Examinarea statusului mental (Tabelul 111-5) indică tulburări de memorie, de concentrare şi adesea dezorientare. Confabulaţia, starea de obtuzie şi stuporul se instalează apoi în diverse grade şi combinaţii. Fluctuaţiile survenite în comportament sunt frecvente; la unii pacienţi poate alterna stuporul cu agitaţia. Delirul tinde să se accentueze la căderea nopţii şi în împrejurimi nefamiliare.

Tulburările motorii caracteristice includ: tremor, asterixis şi mioclonii multifocale. Tremorul din delir tinde să fie grosolan, neregulat, rapid (8-10 Hz) şi intensificat de mişcări. Asterixisul bilateral sau miocloniile multifocale, instalate acut sau subacut şi însoţite de o alterare recentă a stării de conştienţă este patognomonic pentru encefalopatia metabolică. Convulsiile, reflexele de întindere hiperative şi chiar semnale de focar însoţesc uneori câteva din encefalopatiile metabolice cum ar fi sevrajul medicamentos, anoxia cerebrală globală, hipoglicemia, coma hiperosmolară şi encefalopatia hepatică fulminantă. Asemenea semne de focar sunt de obicei tranzitorii şi sunt însoţite de alte tulburări neurologice ce reflectă o afectare cerebrală difuză sau multifocală.

Reflexele pupilare fotomotorii sunt de obicei conservate în coma metabolică. Printre excepţii se numără : intoxicaţia cu hioscină, narcotice puternice sau glutetimid; contactul voluntar sau accidental cu midriatice şi anoxia – asfixia ireversibilă. Cu excepţia cazurilor de supradozaj sever de sedative, mişcările conjugate spontane ale globilor oculari sau reflexele oculo-vestibulare conjugate sunt conservate până în stadiile terminale ale celor mai multe come metabolice.

TABELUL 112-8 Semnele pseudocomei psihogene

Pleoapele sunt închise, strânse şi adesea opun rezistenţă la încercarea examinatorului de a le deschide.
Respiraţia: eupneea sau hiperventilaţia acută.
Pupile responsive sau dilatate (administrarea voluntară de cicloplegice).
Răspunsuri oculocefalice imprevizibile; testele calorice produc un nistagmus rapid.
Răspunsuri motorii imprevizibile şi adesea asimetrice sau bizare.
Fără reflexe patologice; EEG normală.

EEG = Electroencefalograma.

Tulburările respiratorii sunt frecvente: hiperpneea viguroasă (respiraţia de tip Kussmaul) însoţeşte acidozele metabolice ale diabeticilor, uremia, acidoza lactică şi ingestia de alcool organic, în timp ce o hiperpnee mai puţin marcată reflectă alcalozele din bolile hepatice, şocul septic şi salicilismul precoce. Hipoventilaţia este marcată în encefalopatia produsă de monoxidul de carbon; ea se mai poate datora unei boli pulmonare sau unei depresii respiratorii bulbare, indusă de medicamente sau hipoglicemie.

Lipsa de reactivitate de cauză psihogenă

Aceasta poate apărea în câteva afecţiuni psihiatrice, incluzând catatonia din schizofrenie sau depresia severă, precum şi isteria ori situaţia în care o persoană se pretinde bolnavă (simulanţi). Uneori tabloul clinic poate sugera la prima vedere o comă metabolică. Totuşi, anumite semne le diferenţiază (Tabelul 112-8). O examinare atentă indică o condiţie fizică generală şi somatic-neurologică normală. Pacienţii cu lipsă de reactivitate de cauză psihogenă pot opune rezistenţă (refuză să răspundă) atunci când se încearcă evaluarea statusului mental, şi doar persoanele isterice sau cele care se prefac bolnave furnizează un status fals. Cei cu ochii închişi opun rezistenţă la deschiderea pasivă a pleoapelor şi atunci când pleoapele sunt ridicate pasiv, ele se închid abrupt, atunci când li se dă drumul; nici una din ele nu este adevărată în coma organică. Pupilele sunt prompt reactive, dacă persoanele nu şi-au instilat voluntar midriatice; testele calorice dau răspunsuri normale şi EEG este normal. Totuşi, trebuie mereu avut în minte faptul că cele mai multe cauze de isterie apar pe un fond de boală organică, se presupune că datorită unei anxietăţi excesive.

TABELUL 112-9 Principalele cauze de comă acută

Traumatismele craniene (vezi capitolul 117)
Hemoragia intracraniană acută.
Subarahnoidiană (vezi capitolul 116)
Extradurală (vezi capitolul 117)
Intracerebrală, intrapontină (vezi capitolul 116)
Intoxicaţia medicamentoasă (vezi tabelul 112-22)
Atacurile epileptice
Accidentul vascular ischemic acut în teritoriul ponto-mezencefalic
Hipoglicemia
Infecţiile acute: meningită.

TABELUL 112-10 Tratamentul de urgenţă al comei

1. Asigurarea permeabilităţii căilor aeriene şi a oxigenării adecvate.
2. Menţinerea unei circulaţii sistemice adecvate.
3. Administrarea de tiamină 50 – 100 mg i.v.
4. Administrarea de glucoză, după ce s-a prelevat mai întâi sânge pentru analiză.
5. Tratarea crizelor convulsive generalizate.
6. Restabilirea echilibrului acido-bazic şi a osmolarităţii, însă fără a modifica natremia cu mai mult de 15 mOsm/zi
7. Tratarea specifică a infecţiei.
8. Ameliorarea temperaturii extreme a corpului (> 41° sau <35°)
9. Luarea în considerare a administrării de naloxone.
10. Stăpânirea agitaţiei şi a tremorului cu lorazepam sau haloperidol.

Diagnosticul de urgenţă şi tratamentul comei

Doar câteva afecţiuni produc o comă acută, instalată brusc (Tabelul 112-9). Atunci când nu avem acces la un istoric al bolii şi al evenimentelor legate de aceasta se procedează la stabilirea condiţiilor premergătoare comei, urmând paşii indicaţi în Tabelul 112-10. Apoi, examinatorul evaluează atent, dar rapid, semnele şi, dacă este posibil, evenimentele trecute, aşa cum se indică în Tabelele 112-11 şi 112-12. Stabilirea datelor preliminare şi examinarea pacientului nu trebuie să dureze mai mult de câteva minute, cu excepţia cazurilor în care pare să fie vorba de o infecţie, imagistica cerebrală trebuie efectuată cât de rapid posibil, pentru a stabili dacă se impune un tratament chirurgical. În absenţa semnelor de meningită acută, puncţia lombară trebuie amânată, până când examenul RMN sau CT exclud un proces intracranian acut ocupator de spaţiu. EEG este utilă doar atunci când crize convulsive subintrante (status epilepticus) datorate unui petit mal sau a unor crize parţiale complexe, au produs o stare confuzională acută.

Multe din cazurile de comă acută de etiologie necunoscută se datorează administrării voluntare de medicamente în doze toxice, iar pacienţii la care nu există un diagnostic alternativ definitiv, trebuie abordaţi din perspectiva unei intoxicaţii medicamentoase până când este stabilită o altă cauză. Printre persoanele mai în vârstă, în special cei cu boli cronice sau care primesc multe medicamente, encefalopatiile metabolice sunt de asemenea comune. Acestea se produc în special în spitale, când confuzia, starea de obtuzie, sau delirul datorat unui amestec de reacţii adverse medicamentoase, pot complica evoluţia multor afecţiuni medicale sau chirurgicale. Analizele biochimice standard, la care se adaugă studiile toxicologice, depistează frecvent cauza unor asemenea condiţii.

TABELUL 112-11 Elemente-cheie în diagnosticul clinic al comei

Urmărirea atentă a istoricului bolii şi acordarea imediată a măsurilor de prim ajutor (vezi tabelul 112-10).
Cum evoluează semnele de disfuncţie?
Rostral – caudal? (Supratentorial)
Afectarea de la debut a trunchiului cerebral (Subtentorială)
Multifocal – difuz? (Metabolic – difuză)
Reprezintă ele anomalii nefiziologice? (psihogenă)
Efectuarea de urgenţă a unor explorări imagistice cerebrale.
Îndreptarea către teste specifice sau tratament.

TABELUL 112-12 Elemente utile în diagnosticul precoce al comei

Febră	Meningită, encefalită, stare postcritică, endocardită acută, bacteriană, intoxicaţia cu scopolamină
Hipotermie	Mixedem, hipoglicemie, intoxicaţie medicamentoasă, infarct de trunchi cerebral
Semne de traumatism	Contuzie cerebrală, hematom extradural, subdural sau parenchimatos.
Hipertensiune severă	Hemoragie cerebrală sau subarahnoidiană, encefalopatia hipertensivă
Hipotensiune	Hemoragie ocultă (de obicei gastrointestinală), şoc septic, hipovolemie, debit cardiac scăzut, intoxicaţia cu medicamente deprimante centrale
	Tahicardie > 180/min, bradicardie <40/min, debit cardiac scăzut
Aritmii	Supradozaj de antidepresive, infarct miocardic
Hip erventilaţie	Cetoacidoza diabetică, uremie, intoxicaţie cu alcool organic, acidoza lactică, coma hepatică, intoxicaţie cu salicilaţi
Hipoventilaţie	Insuficienţa pulmonară, intoxicaţia cu deprimante centrale sau cu opiacee, infarct sau hemoragie de trunchi cerebral inferior
Peteşii	Meningococcemie, purpura trombocitopenică sau non-trombocitopenică, endocardita bacteriană
Aspect roz cireşiu al tegumentelor	Intoxicaţia cu monoxid de carbon
Redoare de ceafă	Meningită acută, hemoragie subarahnoidiană

PIERDERILE SCURTE ŞI EPISODICE ALE STĂRII DE CONŞTIENŢĂ

Tabelul 112-13 descrie principalele afecţiuni ce determină tulburări recurente, de scurtă durată, relativ stereotipe, alterări de percepţie, ale stărilor afective, ale funcţiilor somatice sau ale conştienţei globale. Deşi fiecare din aceste afecţiuni produce semne şi simptome destul de caracteristice, doar hipoglicemia, crizele de epilepsie, sau anumite forme de sincopă (ex. asociate cu aritmii cardiace) sunt însoţite de modificări paraclinice diagnostice şi acestea sunt prezente numai în timpul episoadelor. Din acest motiv, cauza celor mai multe episoade de pierdere scurtă a stării de conştienţă trebuie dedusă din anamneză. În asemenea situaţii, vârsta pacientului, istoricul bolii şi în special, o revizuire precisă a simptomelor sau a relatărilor furnizate de observatorii direcţi, sunt cele mai utile pentru diagnostic.

TABELUL 112-13 Tulburări de scurtă durată şi adesea recurente ale funcţiei neurologice

Pierderile scurte ale stării de conştienţă
Comoţia cerebrală traumatică (vezi Capitolul118)
Sincopa (vezi Tabelul 9-9 şi 119-7)
Hipoglicemia (vezi Capitolul 72)
Convulsiile (vezi Capitolul 119)
Tulburări psihice recurente
Crizele de hiperventilaţie
Atacurile de panică
Stare de fugă
Disfuncţii neurologice episodice fără alterarea stării de veghe
Amnezia tranzitorie globală.
Atacurile ischemice tranzitorii cerebrale.
Atacuri („în picătură")
Migrena

Sincopa reprezintă o pierdere scurtă a stării de conştienţă, datorată unei scăderi globale a fluxului sangvin cerebral. Tulburarea se datorează aproape întotdeauna unei scăderi brutale sau destul de rapide a debitului cardiac, cel mai frecvent este consecinţa unui debit cardiac drept afectat în mod acut (ritmul cardiac este menţinut) sau a unui debit cardiac stâng sever afectat (asistolă sau aritmie severă – tabelul 8-8).

Sincopa datorată reducerii umplerii cordului drept rezultă de obicei prin stagnarea sângelui în venele de capacitanţă ale membrelor inferioare sau trunchiului. Cel mai adesea, aceasta rezultă din declanşarea reflexelor vasodepresoare (sincopa prin reflexe vasodepresoare, denumită uneori şi/sau sincopa vaso-vagală ori sincopa neurocardiogenă). Alte cauze includ hipotensiunea ortostatică secundară depleţiei volumului sangvin, medicamentelor hipotensoare şi bolilor neurologice periferice. Creşterea mecanică a rezistenţei pulmonare, cum ar fi aceea care însoţeşte tusea severă sau infarctul pulmonar acut este un mecanism mai puţin frecvent. Tamponada cardiacă interferă cu umplerea şi debitul atât ale cavităţilor drepte cât şi ale cavităţilor stângi.

Sincopa vaso-vagală (simplul "leşin") depăşeşte în frecvenţă toate celelalte cauze de pierderi acute ale stării de conştienţă, luate la un loc. Acest "leşin" tinde să fie o problemă recurentă la unele persoane; în câteva cazuri un istoric de sincopă în familie. În majoritatea cazurilor nu poate fi depistată nici o tulburare cardiacă sau neurologică asociată. Atacurile sunt declanşate de crizele emoţionale, stimuli dureroşi viscerali cu acţiune acută, hiperventilaţie, micţiune, urcarea recentă la mare altitudine şi, la persoanele susceptibile, anumite combinaţii de alcool, stare de foame şi medicamente. Adesea nu poate fi identificat nici un factor precipitant. Atacurile încep la unele persoane cu o scurtă stare prodromală: anxietate, ameţeli, diaforeză şi greaţă, după care se produce colapsul. Alte persoane cad rapid pe podea pe măsură ce ritmul cardiac şi tensiunea arterială se prăbuşesc iar debitul cardiac se reduce. Cu excepţia asistolei prelungite, sincopa se produce întotdeauna în poziţie ortostatică sau şezândă şi niciodată când persoana se află în decubit.

Pacienţii cu acest tip de sincopă sunt palizi şi transpiraţi şi pot prezenta una sau două contracturi clonice generalizate în contextul unui "leşin" profund (sincopa convulsivă). Tulburările sfincteriene sunt neobişnuite, dar voma , micţiunea şi diareea apar în mod obişnuit după atac. La persoanele tinere cu un examen fizic negativ şi istoric caracteristic, o boală organică sau funcţională nu este prezentă aproape niciodată, iar studiile de laborator nu trebuie să fie continuate. Nu te poţi bizui pe rezultatele testului cu masa înclinată pentru a exclude tulburările cardiace severe. Atacurile ischemice tranzitorii cerebrale rareori simulează sincopa. Uneori, pot fi considerate sincopa vasodepresoare, atacurile severe de migrenă la adolescenţi şi adulţi tineri.

Sincopa se remite prea rapid pentru a necesita tratament cu excepția schimbării posturale, așezarea persoanei în decubit și cu picioarele ridicate. Nu există măsuri preventive eficiente cu excepția cazurilor în care sunt depistate afecțiuni cardiace severe, când se administrează un tratament adecvat. Pentru sincopa vasodepresoare benignă evitarea mâncărurilor incriminate la fel ca și a consumului de alcool neînsoțit de mâncare, poate fi utilă.

Alte cauze de pierderi scurte ale stării de conștiență sunt rare sau discutate în altă parte (vezi tabelul 112-12). Crizele de hiperventilație se aseamănă mai mult cu sindromul de panică decât cu sincopa. Pacienții afectați pot acuza senzații de ireal, plutire sau amețeală, dar ei nu pierd contactul cu mediul. Parestezиile periorale, senzația de sufocare și spasmul carpo-pedal sunt diagnostice. Propranololul în doze de până la 40 mg de 3 ori pe zi, sau amitriptilina în doze zilnice de până la 50 mg pot reduce frecvența atacurilor de panică. Propranololul este în special util în evitarea tracului.

BIBLIOGRAFIE

Kapoor WN: Evaluation and management of syncope JAMA 1992; 268: 2553.

The Multi-society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. N Engl J Med 1994;330:1499-1508, 1572-1579

Plum F, Posner JB: Diagnosis of Stupor and Coma. 3rd ed. Philadelphia, FA Davis, 1982.

Taylor D, Lewis S: Delirium. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1993;56: 1742-1742-1751

C. Tulburările focale ale activității cerebrale superioare

SINDROAME REGIONALE

Cele două emisfere cerebrale se completează funcțional una pe cealaltă, într-o varietate de procese cognitive și funcții senzitivo-motorii (Fig.112-2). Totuși anumite funcții abstracte sunt într-o măsură mai mică sau mai mare, puternic lateralizate în creierul uman adult. Limbajul și funcțiile manuale de exemplu, sunt puternic lateralizate pe stânga, în așa-numitul emisfer dominant, la majoritatea oamenilor. Structurile ce mediază recunoașterea spațiului, în special cele care se ocupă de relația perceptuală a persoanei cu mediul său înconjurător, sunt cel mai frecvent lateralizate pe dreapta, în emisferul non-dominant. Câteva din abilitățile senzitive sau motorii mai puțin marcate, sunt mult mai puțin lateralizate în creier; calitățile lor depășesc scopul acestui text, dar sunt prezentate pe scurt în tabelele 112-14 și 112-15.

LIMBAJUL ȘI AFAZIA

Zonele critice pentru procesarea limbajului includ aria lui Wernicke, care se întinde posterior de-a lungul girusului temporal superior, de la cortexul auditiv primar până la girusul angular și cortexul adiacent inferior al lobului

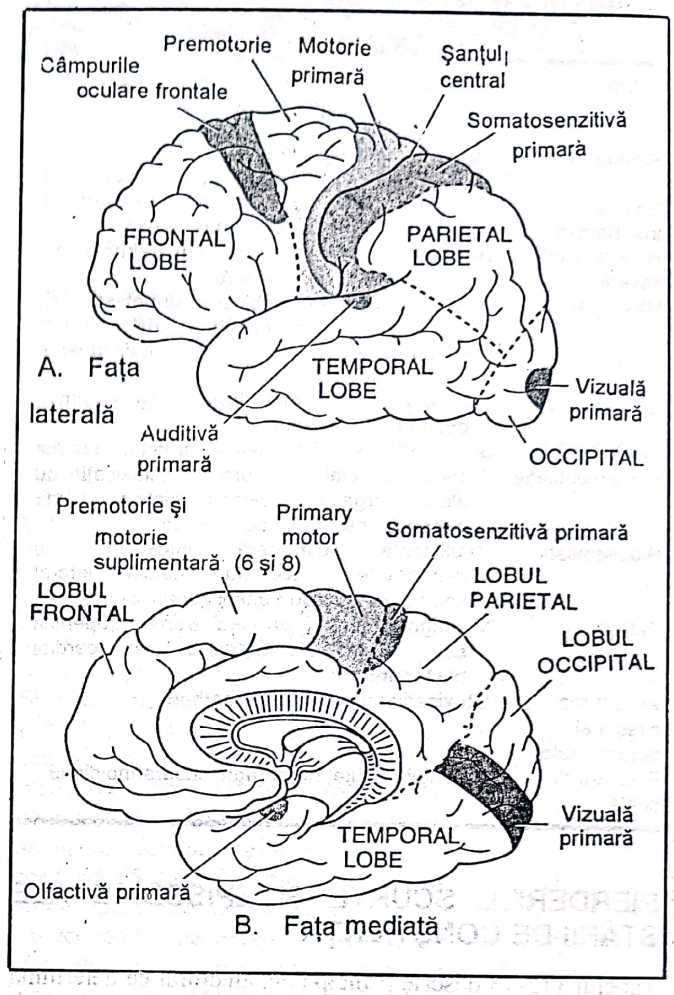


Figura 112-2

Ariile anatomice și funcționale mai importante ale hemisferelor cerebrale. *A*, Suprafața laterală. *B*, Suprafața medie.

parietal. Din această zonă pleacă fasciculul arcurat, un mănunchi de fibre ce leagă aria lui Wernicke de aria lui Broca, din cortexul frontal inferolateral.

TABELUL 112-14 Sindroamele de lob frontal

Leziune unilaterală motorie-premotorie	Leziune prefrontală – premotorie maximă sau bilaterală
Deficit motor spastic contralateral, mai mult distal decât proximal.	Izbucniri emoționale
Crize epileptice contralaterale; focale ale mâinii, feței și piciorului (rare) ; adversive ale corpului și feței.	Capacitate de pătrundere psihologică absentă sau indiferentă.
Afazia de tip Broca (emisferul dominant).	Comportament antisocial.
Perturbarea conceptualizării și a planificării, în oricare hemisferă.	Scăderea atenției
Mutism ± apatie	

TABELUL 112-15 Sindroamele de lob parietal

Cortexul postcentral
- Tulburarea de abstracţie somestezică contralaterală ce păstrează dispoziţia din homunculusul senzitiv: stereoanestezia – astereognozia.

Lobul parietal inferior
- Dominant (stâng): afazia, apraxia, acalculia, dezorientare dreapta/stânga
- Non-dominant (dreapta): dezorientare spaţială, neglijare a hemispaţiului stâng, afect inadecvat, uneori delir.

Leziuni masive: Anosognozia

Funcţia limbajului este generată predominant sau în întregime în emisferul stâng, la aproximativ 95% din populaţie. Dominanţa pentru dextrie este mai puţin exclusivă: aproape 15% din indivizi sunt stângaci sau ambidextri şi doar o treime posedă o emisferă dreaptă ce este dominantă pentru limbaj. Cei mai mulţi stângaci tind să aibă unele funcţii ale limbajului în ambele emisfere, astfel încât arareori ei devin complet sau permanent afazici în urma unor leziuni unilaterale sau rezecţii chirurgicale în oricare din emisfere.

Afazia sau *disfazia* reprezintă o pierdere sau o tulburare a funcţiei limbajului, ca rezultat al lezării sau disfuncţiei produse la nivelul ariilor specifice ale limbajului din emisferul dominant (Tabelul 112-16). Spre deosebire de aceasta, *dizartria* reprezintă o dificultate în articularea cuvintelor.

Afazia de tip Broca este caracterizată printr-o tulburare severă de exprimare verbală orală sau scrisă, atât spontan cât şi la comandă. Înţelegerea este relativ mai bună, dar parţial conservată, cuvintele vorbite fiind înţelese, mai bine decât cele citite. Mulţi pacienţi cu afazie Broca au de asemenea o hemipareză sau o hemiplegie dreaptă asociată ca rezultat al unei leziuni vasculare adiacente a capsulei interne.

Afazia Wernicke constă din incapacitatea de a recunoaşte natura sau înţelesul simbolurilor vorbirii, sau de a corecta cuvintele învăţate, fie cu gândurile interioare, fie cu memoria stocată. Pacienţii afectaţi nu pot recunoaşte limbajul vorbit, scris sau simbolic, precum şi gesturile. Ei tind să articuleze fluent fără sens, cu un ritm natural, lipsit de semnificaţie. Capacitatea de pătrundere psihologică este minimă, iar prognosticul este rezervat.

Mulţi pacienţi afazici prezintă un amestec de simptome din cele 2 categorii menţionate. Totuşi, de regulă, tulburările de exprimare se corelează cu afectarea lobului frontal, în timp ce tulburările receptive şi de găsire a cuvintelor sunt asociate cu leziuni temporo-parietale. *Afazia de conducere* este caracterizată printr-un model verbal fluent, Wernicke-like, cuplat cu abilitatea pacientului de a repeta după examinator fraze şi, adesea, propoziţii lungi. Leziunile responsabile de această tulburare sunt situate în apropierea şi nu în interiorul ariilor primare ale vorbirii.

Afazia globală reprezintă o pierdere severă, combinată a tuturor aspectelor majore ale funcţiei limbajului datorită unei leziuni fronto-temporale în emisferul dominant.

Mutismul, incapacitatea de a vorbi sau de a scoate sunete, poate însoţi leziunile acute ale ariei pre-Broca stângi, afectarea bilaterală a lobului frontal, sindromul "locked-in" (tabelul 112-1) sau isteria. Toate situaţiile menţionate, cu excepţia ultimei produc semne asociate de boală organică cerebrală.

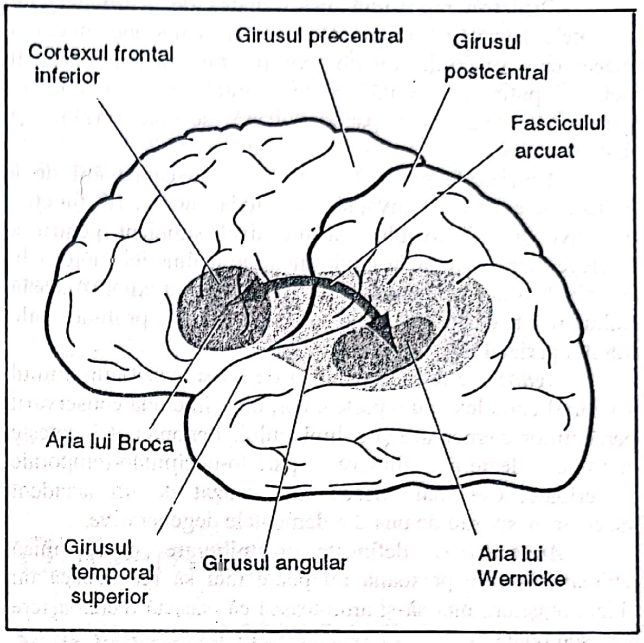


Figura 112-3

Ariile primare ale limbajului în emisferul cerebral dominant. Afectarea ariei lui Broca sau a lui Wernicke produce tulburări de limbaj caracteristice (vezi tabelul 112-15). Lezarea ariilor din jur determină tulburări de limbaj mai puţin clasice. Fasciculul arcuat leagă cele 2 arii.

TABELUL 112-16 Principalele tipuri de afazii

	Localizarea leziunii	Vorbirea	Înţelegerea	Semne asociate
Afazia tip Broca	Lobul frontal postero-inferior	Blocată sau redusă, lipsită de fluenţă	Bună	Adesea, hemipareză dreaptă; conştienţa de sine este păstrată dar este prezentă frustrarea
Afazia tip Wernicke	Porţiunea supero-laterală a lobului temporal posterior	Logoree, fluentă dar lipsită de sens	Slabă sau absentă	Adesea, nici unul
Afazia de conducere	Girusul supramarginal, cortexul auditiv primar sau regiunea insulară	Fluent, dar cu unele defecte de exprimare	Slabă sau absentă	Adesea, nici unul
Afazia globală	Leziuni masive fronto-temporale	Pierderea multor aspecte ale limbajului, pot rămâne cuvinte scurte de umplutură	Slabă	De obicei hemipareză sau hemiplegie dreaptă

Dizartria reprezintă incapacitatea de a articula clar cuvintele datorită unei inervații anormale sau a unei afecțiuni mecanice a aparatului fonator. Mulți dintre pacienții afectați pot, cel puțin, să scoată sunete. Printre cauze se numără paralizia bulbară sau pseudobulbară severă, precum și distonia vocală.

Apraxia se referă la o tulburare a capacității de a realiza acte motorii învățate, în ciuda menținerii funcției senzitive și a limbajului, la un nivel suficient pentru a înțelege comenzile și în ciuda menținerii funcției motorii la un nivel suficient pentru a le îndeplini (praxis). Această tulburare însoțește cel mai adesea leziuni profunde ale lobului parietal uni – sau bilaterale.

Agnozia este incapacitatea de a recunoaște un stimul senzorial complex sau o parte a corpului, în ciuda conservării percepțiilor elementare și a limbajului. Fenomenul însoțește anumite leziuni masive parieto-occipitalo-temporale posterioare. Cel mai adesea este cauzat de un accident vascular masiv sau de una din demențele degenerative.

Anosognozia definește o tulburare neuropsihică izbitoare în care persoana nu poate nici să recunoască un obiect obișnuit, nici să-și amintească că această recunoaștere a existat odată.

MEMORIA

O memorie adecvată este o funcție indispensabilă a creierului adult normal. Conținutul memoriei poate fi mai mare sau mai mic , la fel ca și capacitatea de învățare. Pierderile severe ale memoriei sau incapacitatea de a învăța, reprezintă handicapuri ce caracterizează întârzierile mintale (ce nu sunt discutate în acest text) sau diverse grade de invalidare, dintre care cel mai semnificativ este demența. În tabelul 112-17 sunt prezentate tipurile de memorie ce sunt afectate în bolile cerebrale.

Mecanismele memoriei

Depozitarea atât a evenimentelor percepute, cât și a abilităților motorii este larg distribuită în creier, în special în ariile parieto-temporale pentru memoria perceptual-verbală sau regiunile prefrontale pentru abilitățile motorii. Agnoziile descrise anterior reflectă o afectare a ariilor cu această distribuție. Dimpotrivă, formarea memoriei și recuperarea percepțiilor pare să necesite integritatea ariilor hipocampice ale lobului temporal și a talamusului. Redundanța considerabilă a funcțiilor de procesare a memoriei explică de ce tulburările de memorie severe clinic, presupun de obicei leziuni extensive uni sau bilaterale. Ca o ilustrare o acestui fapt, leziunile bilaterale sau excluderea chirurgicală a hipocampului determină tulburări profunde, de obicei definitive ale memoriei intermediare, afectând în special sferele verbal-vizual-spațiale. Într-un mod similar, leziunea bilaterală a câtorva arii paramediane din talamus și probabil a corpilor mamilari determină o afectare profundă a memoriei, forma cea mai severă producând sindromul Korsakov.

Dezvoltarea și recuperarea memoriei de lungă durată este legată, într-un mod nu pe deplin cunoscut de fibrele colinergice și alte fibre vegetative, care conectează diencefalul bazal subcortical de hipocamp și de ariile cortexului de asociație. Degenerescența acestor fibre este un element marcant al bolii Alzheimer și a altor demențe.

TABELUL 112-17 Tipuri de memorie

Anterogradă: Se fixează în memorie elemente noi după un anumit timp sau un anumit eveniment.
Retrogradă: Elementele memorate petrecute înaintea unui anumit eveniment (ex.: traumatism cranian)
Memoria de scurtă durată sau de "lucru": Se păstrează în minte memoria unei imagini sau a unui eveniment timp de ± 30-60 s
De lungă durată: Memoria prelucrată și stocată după 30-60 s (memoriile de lungă durată recente tind să dispară înaintea celor îndepărtate)
Explicită: Memoria experiențelor autobiografice, a faptelor, gândurilor; memoria explicită este adesea pierdută în demență
Implicită: Uneori denumită și procedurală; include învățarea abilităților motorii și a multor reacții automate; memoria implicită este adesea conservată în demență.
Instinctivă: Memoriile transmise genetic ce afectează semnificativ actele motorii automate, pattern-urile comportamentale sau legate de dispoziție, senzațiile viscerale.

TABELUL 112-18 Principalele afecțiuni care determină tulburări de memorie

Uitarea benignă legată de procesul îmbătrânirii.
Amnezia severă a demenței.
Traumatisme craniene severe.
Amnezie globală tranzitorie.
Deficiența de tiamină (a lui Korsakof).
Asistola periodică sau hipoglicemia (anoxie cerebrală acută).
Encefalită, accident vascular cerebral, tumoră cerebrală.
Amnezia psihogenă.

Afecțiunile clinice care determină tulburări de memorie (Tabelul 112-8)

Multe persoane în vârstă sau de vârstă mijlocie prezintă o dificultate progresivă, relativ izolată, de a-și aminti corect nume proprii și evenimente recente de importanță minoră.

TABELUL 112-19 Comparație între amnezia organică și cea psihogenă

	Organică	Psihogenă
Încadrarea temporală	Amnezia evenimentelor recente este mai gravă decât cea a evenimentelor trecute	Amnezie a unor evenimente recente sau îndepărtate, adesea bine definite, într-un amestec imprevizibil
Forma	Amnezia anterogradă este la fel de gravă ca și cea retrogradă. Evenimentele cu importanță emoțională sunt mai bine reamintite.	Nu apare amnezia anterogradă, cu excepția fugilor totale ("Cine sunt eu ?") Asemenea evenimente sunt adesea "uitate".
Capacitatea de a se recunoaște pe sine.	Intactă cu excepția cazurilor de delir sever sau epilepsie.	Poate fi negată.
Comportamentul	Sunt puse repetat întrebări despre boală.	Adesea nu sunt puse întrebări.

Acest proces benign de uitare nu are nici o legătură cu demenţele progresive şi este cel mai bine tratat, încurajând prompt şi viguros persoana respectivă.

Chiar traumatisme craniene modeste întrerup temporar conexiunile neuronale ce mediază memoria. Comoţia traumatică produce frecvent, în stadiile iniţiale, o amnezie retrogradă severă şi o amnezie anterogradă mai puţin marcată. De obicei alterarea memoriei dispare cu timpul.

Amnezia globală tranzitorie (AGT) afectează mult persoanele peste 65 de ani. Această tulburare constă în instalarea acută a unei amnezii, legată de timp, spaţiu şi de memoria evenimentelor trecute, care de obicei durează 3 până la 12 h. Persoanele afectate se pot identifica pe ei înşişi, dar au dificultăţi în recunoaşterea experienţei trăite.

Multe din atacurile de AGT reflectă o insuficienţă vasculară temporară ce afectează ariile memoriei din hipocamp sau conexiunile lor talamice. Epilepsiile de lob temporal sau fugile isterice sunt principalele condiţii ce trebuie diferenţiale de această tulburare, dar majoritatea atacurilor de AGT sunt uşor de diagnosticat clinic. Multe din episoade nu sunt urmate nici de deficite reziduale, nici nu au un risc mare de recurenţă.

Tulburările de memorie de cauză psihogenă pot afecta atât achiziţiile recente cât şi pe cele îndepărtate, de obicei urmând un pattern uşor de recunoscut clinic. În Tabelul 112-19 sunt comparate principalele caracteristici ale amneziei organice şi psihogene. În general, în tulburările de memorie de cauză organică, evenimentele cu încărcătură emoţională sunt mai bine reamintite decât evenimentele neutre, indiferente emoţional. De asemenea, în amnezia organică, dezorientarea este mai marcată faţă de perioadele de timp, mai puţin faţă de locuri şi oameni şi niciodată faţă de sine ; evenimentele îndepărtate sunt reamintite mai bine decât cele recente, iar oferirea de elemente-cheie în legătură cu un eveniment adesea stimulează aducerea aminte. Spre deosebire de aceasta, amnezia psihogenă tinde să fie mai mare pentru evenimentele cu importanţă emoţională, ea tinde să elimine din memoria pacientului blocuri bine definite de amintiri din trecut în timp ce lasă intactă posibilitatea de a-şi reaminti materialul precedent sau următor şi poate afecta în mod egal achiziţiile îndepărtate şi cele recente.

TABELUL 112-20 Principalele cauze de demenţă progresivă

1. Demenţa senilă – de tip Alzheimer	50%
2. Infarctele multiple (demenţa arteriosclerotică)	10%
3. Combinaţie între 1 şi 2	15%
4. Hidrocefalie comunicantă	15%
5. Alcoolică sau posttraumatică	
6. Boala Huntington	
7. Procesele intracraniene ocupatoare de spaţiu	
8. Cauze neobişnuite sunt amestecate cu cele de mai sus: consumul cronic de medicamente, boala Creutzfeldt-Jakob; cauze metabolice (tiroidiene, hepatice, nutriţionale); degenerative (degenerescenţă spinocerebeloasă, scleroză laterală amiotrofică, parkinsonismul, scleroza multiplă, boala Pick, boala Wilson, epilepsia), demenţa din SIDA, demenţa din statusul postanoxic.	10%

Tratament

Mulţi pacienţi cu amnezie acută posttraumatică îşi revin spontan. Pacienţii cu alte forme de amnezie organică au o evoluţie mai puţin favorabilă, excepţie făcând cazurile în care pierderea memoriei a fost determinată de medicamente sau boli recunoscute. Nici tratamentul medicamentos, nici regimul alimentar nu s-au dovedit utile în tratament.

BIBLIOGRAFIE

Heilman KM, Valenstein E: Clinical Neuropsychology. 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1993.

D. Demenţa

CONSIDERAŢII GENERALE

Demenţa reprezintă un declin multidimensional, susţinut sau permanent, al funcţiei intelectuale, care interferă grav cu adaptarea socială sau economică a individului. În tabelul 112-20 sunt prezentate cauzele de demenţă şi incidenţa lor aproximativă. Unele dintre ele, cum ar fi boala Huntington, boala Creutzfeldt-Jakob şi SIDA vor fi discutate în alte capitole.

Demenţa statică este consecutivă unei afectări cerebrale acute şi, după ce au trecut câteva zile sau săptămâni de la eveniment, ea rămâne fie fixată, fie suferă o ameliorare modestă. Cauzele tipice sunt: traumatisme cranio-cerebrale severe, ischemie cerebrală globală secundare unui stop cardiac, tumori intracraniene sau hemoragii masive pentru care s-a practicat intervenţie chirurgicală sau infecţii cum ar fi encefalita sau meningita severă. *Demenţele progresive* pot debuta fie acut, fie insidios, dar, prin definiţie, au o evoluţie progresivă odată cu trecerea timpului, conducând la invaliditate totală sau deces.

Manifestări clinice precoce

Arareori, demenţa statică, acută pun probleme de diagnostic. Cel mai adesea problema care apare nu este aceea dacă s-a produs declinul intelectual sau nu, ci modul în care pacientul îşi poate restructura lumea proprie la noile limitări, posibil permanente.

Diagnosticul precoce în demenţele progresive poate fi deficit, deoarece atât familiile cât şi pacienţii pot atribui deteriorarea cognitivă unor simple variaţii de personalitate. Iniţial, simptomele reflectă deteriorarea dispoziţiei, personalităţii, memoriei recente, gândirii şi a capacităţii de abstractizare. Familiile sau colegii de serviciu sesizează schimbarea, de obicei înainte ca pacientul s-o realizeze, iar persoanele care desfăşoară munci intelectuale pot exprima limitarea mai precoce decât cei implicaţi în munci fizice sau de rutină. Unii pacienţi devin atât de apatici încât par a fi deprimaţi. Mai departe în timp, depresia se înrădăcinează în boala demenţială. În alte cazuri, o anxietate puternică, o

TABELUL 112-21 Demențe potențial tratabile

Medicația cronică; expunerea la droguri sau alcool
Procese intracraniene ocupatoare de spațiu.
Hidrocefalie comunicantă.
Deficiența de vitamine B1, B6 sau B12.
Encefalopatie hepatică cronică.
Boala Wilson.
Sifilis.
Meningita granulomatoasă

TABELUL 112-22 Medicamentele ce pot determina confuzie sau delir

Digitala	Vedere colorată în galben, halucinații complexe paranoide
Sedative, Anxiolitice, Antidepresive, Antipsihotice	Confuzie, uneori, agitație, izolare, iritabilitate și insomnie; unele au efecte anticolinergice
Corticosteroizi, salicilați, levodopa, teofilină, cimetidină, amantadină	Uneori confuzie, halucinații sau psihoză organică

iritabilitate excesivă sau o paranoia pot disloca o personalitate odată plăcută. Pierderea memoriei recente este general valabilă. Întâlnirile nu sunt onorate, planurile sunt uitate, iar povestirea evenimentelor recente devine repetată și cu puțină pătrundere psihologică. Până la urmă orientarea se alterează, mai întâi față de zile, apoi față de ani, luni și, în final, față de locuri. Interesul rămâne în urmă. Se pot acumula lent datorii, proprietățile pot fi vândute nerentabil, cecurile pierdute iar mâncărurile gătite de două ori sau servite doar pe jumătate făcute. Capacitățile mentale pot fluctua fără o legătură aparentă cu evenimentele externe. În boala Alzheimer și în unele din demențele primare progresive convențiile sociale tind să fie conservate până târziu în evoluția bolii. Spre deosebire de acestea, incontinența, vulgaritatea, un aspect fizic neîngrijit ("supă pe cămașă") caracterizează deteriorarea mintală care însoțește sindromul de lob frontal, tumorile intracraniene sau abuzul cronic de medicamente și alcool.

Diagnostic

Toți pacienții cu simptome de afectare cerebrală, subacută sau cronică, necesită o scurtă evaluare a funcțiilor mentale, prin efectuarea unui Mini Mental Status (vezi Tabelul 115-5). Pentru o cuantificare ulterioară , asistența unui psiholog cu experiență poate fi utilă. În demența ușoară până la moderată, sunt conservate abilitățile de vorbire învățate precoce, dar zi de zi performanțele se deteriorează.

În plus față de un istoric pertinent al bolii și de examenul fizic, evaluarea inițială de bază a tuturor pacienților cu demență trebuie să includă o hemoleucogramă completă, probele biochimice standard, testul VDRL, nivelul seric al tiroxinei (T4) libere, al TSH și al cobalaminei. Un CT sau un RMN cerebral trebuie efectuate în cazul în care elementele clinice creează îndoieli asupra diagnosticului. Câteva cauze de demență sunt potențial tratabile; ele sunt prezentate în Tabelul 112-21. Multe din acestea pot fi suspectate în momentul evaluării inițiale a pacientului. Testele specifice trebuie efectuate numai atunci când există indicii clinice.

TABELUL 112-23 Caracteristicile tipurilor cele mai frecvente de demență

Tip	Incidență și riscuri	Caracteristici majore	Modificări paraclinice
Demența Alzheimer (DA)	5-10% <80 ani >20% >80 ani Rareori autosomal dominantă; 25% au rude afectate	Aparență îngrijită, convențiile sociale sunt păstrate până în stadii tardive; pierderea memoriei pentru evenimente și locuri produce dezorientare. Pacienții au o slabă capacitate de pătrundere psihologică, mulți prezintă agitație nocturnă. Tulburările senzitivo-motorii sunt absente.	Nerelevante. Imagistica cerebrală este normală sau indică o atrofie ușoară.
Demența multi-infarct	>60 ani. Hipertensiunea, fumatul, diabetul și hiperlipemia cresc riscul.	Accidente vasculare cerebrale succesive, mici și mari. Uneori evoluează gradat. La examenul clinic tulburările de neuron motor central sunt frecvente.	RMN arată multiple infarcte difuze, la nivelul T2 se constată hiperintensități în substanța albă emisferică.
Demența hidrocefalică	60 ani. Poate fi consecutivă unui traumatism cranian (accidente, boxeri, chirurgie, meningită, hemoragie cerebrală.	Lentoare ușoară până la moderată a gândirii, demență globală; mers cu bază largă de susținere, rigid și târșit, incontinență. Disfuncție bilaterală de neuron motor central cu membrele inferioare fiind mai afectate decât brațele.	CT sau RMN indică dilatarea – ventriculilor cerebrali și ștergerea șanțurilor emisferice. În cele mai multe cazuri presiunea LCR este normală.
Boala Parkinson	Demența coexistă în 20-50% din cazuri, peste vârsta de 65 ani	Pierderea cognitivă însoțește stadiile avansate de boală, adesea cu depresie asociată. Clinic se aseamănă cu DA.	Nerelevante.

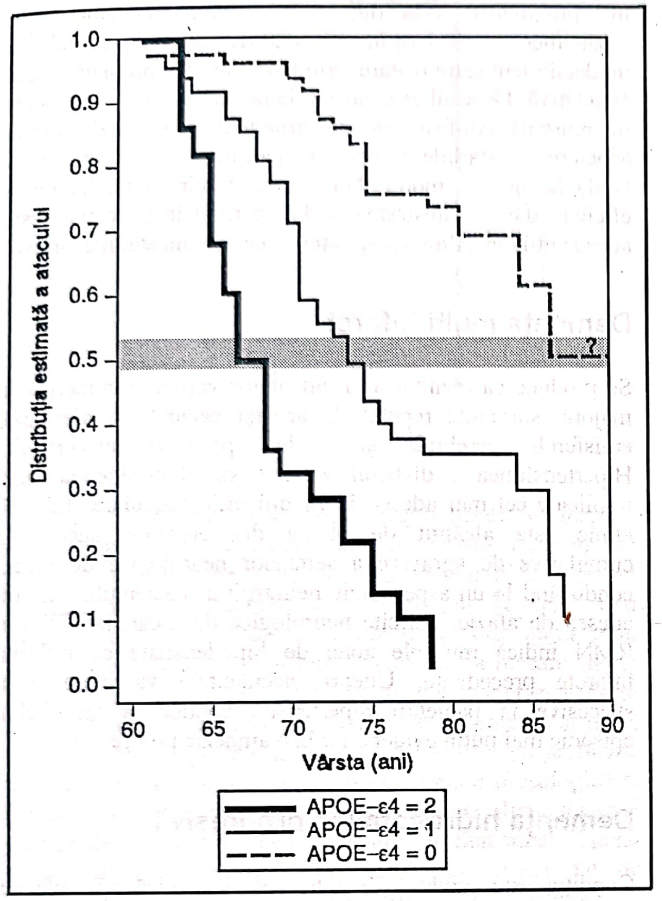


Figura 112-4

Modul în care prezenţa a una sau două alele APOE-ε4 sau absenţa lor influenţează vârsta de debut a demenţei Alzheimer (DA). Subiecţii au provenit din 42 familii cunoscute a fi susceptibile la DA cu debut tardiv. Aşa cum o prezintă diagrama, 50% din purtătorii unei duble alele ε4 au dezvoltat DA între 65 şi 68 ani. 505 dintre cei cu o singură alelă au dezvoltat DA între 73 şi 74 ani, în timp ce persoanele care nu posedă această alelă au avut un risc de 50% de a dezvolta boala la o vârstă de peste 85 ani (în caz că au supravieţuit până la această vârstă).

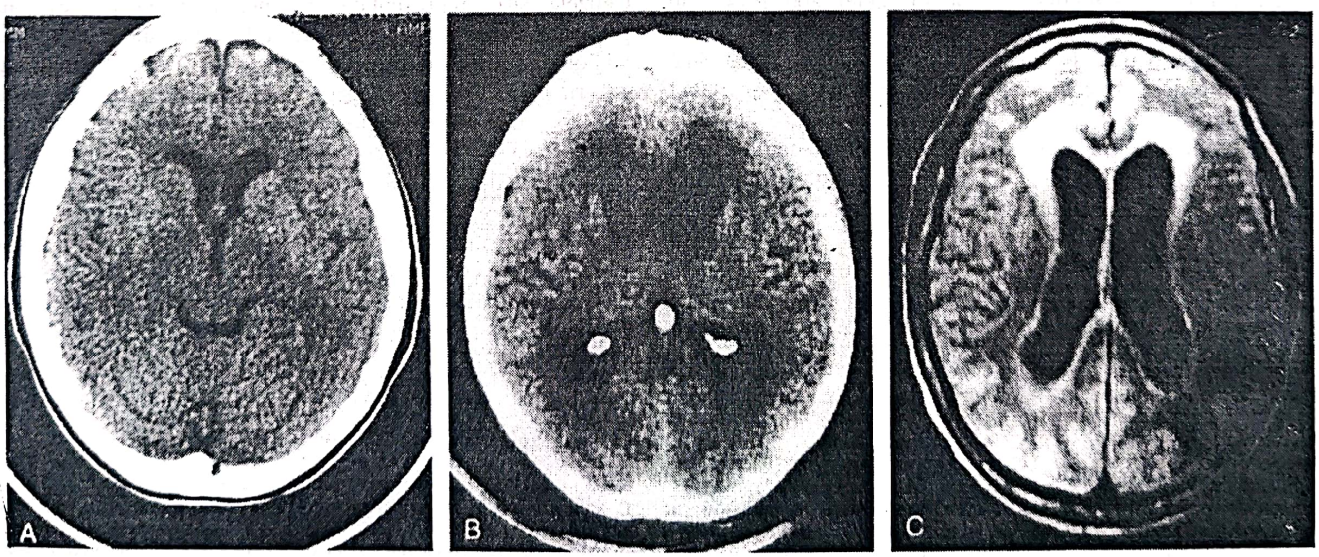


Figura 112-5

Hidrocefalie comunicantă. O femeie de 61 ani a prezentat în urmă cu 7 ani o intervenţie chirurgicală pentru o tumoră pulmonară malignă necomplicată. După această perioadă de 7 ani practic asimptomatică începe să prezinte cefalee şi stare depresivă. Examenul neurologic şi CT au fost considerate normale (imaginea A). Peste 4 luni începe să devină retrasă, uneori cu incontinenţă şi în final dezorientată. A dezvoltat un mers ataxic, cu bază largă de susţinere, iar examenul CT a arătat dilataţia ventriculară (B). RMN a confirmat dilataţia ventriculară şi a arătat o creştere a semnalelor periventriculare, tipice pentru edemul cerebral (C). LCR conţinea o cantitate crescută de proteine, o valoare a glucozei de 25 mg/dl şi celule maligne. Presiunea LCR era de 180 mm în decubit lateral. Starea ei de vigilenţă şi mersul s-au ameliorat temporar după drenajul spinal.

Pseudodemența este un termen aplicat stărilor reversibile, în care intoxicația medicamentoasă cronică, depresia sau fugile psihogene produc tulburări de cunoaștere sau memorie similare demenței. (vezi Tabelul 112-17). Persoanele în vârstă sunt susceptibile la primele două situații menționate. Printre medicamentele responsabile se numără barbituricele, benzodiazepinele, butirofenonele, antidepresivele triciclice, inhibitorii de monoamin oxidază (IMAO), anticolinergice, corticosteroizii, digitala (Tabelul 112-22).

TIPURILE CELE MAI FRECVENTE DE DEMENȚĂ (Tabelul 112-23)

Demența senilă şi presenilă de tip Alzheimer

Această tulburare devastatoare, a cărei frecvență este în creştere afectează uneori persoane sub vârsta de 50 ani, dar devine prevalentă o dată cu înaintarea în vârstă, afectând aproape 5% din persoanele peste 70 de ani şi 20% din persoanele peste 80 de ani. Neuropatologia clasică include prezența de filamente intraneuronale anormale, combinate cu acumulări de amiloid, un material proteic, *plăci* – care asimilează detritusul neuronilor degenerați. Modificările afectează cel mai frecvent şi mai sever hipocampul şi amigdala, la fel ca şi ariile de asociație din lobii parietali, temporal şi frontal. Pierderile neuronale marcate afectează aceleaşi zone. Tulburările neurochimice sunt puțin cunoscute, dar căile ascendente colinergice şi căile reglatoare, noradrenergice sunt afectate semnificativ. Factorii de risc sunt: vârsta peste 70 de ani, un istoric familial de boală Alzheimer sau de sindrom Down, un traumatism cranio-cerebral sever în antecedente sau moştenirea unei alele a polipoproteinei E-e4. Recent s-au făcut multe progrese în genetica bolii Alzheimer. În afara alelei apo E-e4 care constituie un important factor de susceptibilitate pentru apariția unei boli Alzheimer la o vârstă înaintată (Figura 112-4), trei gene anormale au fost identificate ca responsabile pentru apariția bolii la o vârstă mai tânără , în cazuri grupate, în familii. Anomaliile situate pe cromozomul 21q21 predispun atât la apariția unui material proteic anormal – amiloid – ce se exprimă clinic sub forma autozomal dominantă a bolii, cât şi la modificări precoce de tip Alzheimer, suprapuse peste un sindrom Down. Două anomalii oarecum similare alte proteinelor membranei neuronale derivă din gene anormale situate pe cromozomul 14q24.3 şi pe cromozomul 1, ambele mutații sunt neobişnuite şi produc o boală Alzheimer cu debut precoce, transmisă autozomal-dominant în familii mici, geografic îndepărtate sau în grupuri familiale larg răspândite.

Clinic, demența Alzheimer debutează de obicei insidios, cu tulburări de memorie, de personalitate şi superficialitate afectivă, făcând loc unei amnezii severe, de grade variate, pentru evenimentele din trecut şi pentru relațiile spațiale. Tulburările de limbaj apar mai târziu. Convențiile sociale sunt conservate până în stadiile tardive de boală. Nu sunt caracteristice deficitele neurologice de focar. Lipsesc markerii specific paraclinici, cu excepția cazurilor de debut precoce (sub vârsta de 40 de ani) care pot rezulta din anomalii identificabile ale unei gene. Diagnosticul clinic în cazurile tipice este concordant cu constatările de la necropsie în aproximativ 85% din cazuri. Durata evoluției bolii Alzheimer variază larg între 3 şi 20 de ani, pacienții suferind un declin lent către o stare terminală , foarte apropiată de cea vegetativă. Decesul este cauzat de pneumonie sau de o boală intercurentă. Au fost descrise variante de boală Alzheimer în asociere cu stadiile tardive de parkinsonism şi uneori cu boala de neuron motor. Nu a fost stabilit şi un tratament eficient, dar administrarea de haloperidol în doze mici este adesea utilă în calmarea agitației excesive din stadiile tardive.

Demența multi-infarct

Se produce ca rezultat al accidentelor vasculare minore sau majore, survenite repetat, la acelaşi pacient, ce afectează emisferele cerebrale şi nucleii profunzi subcorticali. Hipertensiunea , diabetul zaharat sau hiperlipemia sunt implicate cel mai adesea în modificările vasculare. Tabloul clinic este alcătuit de obicei din episoade succesive, cumulative de agravare a semnelor neurologice de focar, conducând la un aspect fizic neîngrijit al pacientului, însoțit adesea de afazie, deficite neurologice de focar, iar CT sau RMN indică multiple zone de hipodensitate ce reflectă infarcte precedente. Uneori, accidentele vasculare mici succesive la pacienții hipertensivi conduc la un declin episodic mai puțin evident dar la o amnezie progresivă.

Demența hidrocefalică progresivă

Condiția este produsă de interferența cronică cu căile de absorbție a LCR, ce sunt localizate la suprafața emisferelor. Cauzele sunt reprezentate de meningita neoplazică sau procesele inflamatorii acute sau îndepărtate ale meningelui, hemoragia subarahnoidiană şi traumatismul cranian; în multe cazuri, mecanismul declanşator nu este depistat. Principalele trăsături diagnostice includ vârsta, peste 55 ani, declinul cognitiv moderat, difuz, oboseală la efort, incontinență, urinară şi un mers ataxic, moderat spastic, cu bază largă de susținere, însoțit de obicei de răspunsuri automate plantare în extensie. Imagistica cerebrală indică o dilatare anormală a ventriculilor cerebrali însoțită de ştergerea şanțului vertical, de obicei cuplată cu prezența de edem periventricular (Figura 112-5). Unii pacienți suferă o ameliorare după şuntul ventricular.

BIBLIOGRAFIE

Arnold SE, Kumar A: Reversible dementias. Med Clin North Am 1993; 77:215-230.

Beal MF: Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative disease Ann Neurol 1995;38>357-368.

Corder EH, SaundersAM, Strittmatter WJ et al: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in lateonset families. Science 1993;261:921-923.

Selkoe DJ: Aging brain, aging mind. Sci Am 1992;267: Sept. 135-142.

113

Afecţiuni ale afectivităţii şi comportamentului

A. Boli psihice

Tabelul 113-1 cuprinde cele mai frecvente tipuri de afecţiuni ale afectivităţii şi comportamentului. Textul de mai jos tratează aceste boli pe scurt, accentuând condiţiile care pot intra în discuţia diagnosticului diferenţial al celor mai frecvente probleme medicale. Probabil că descoperirile în viitor vor conduce la o mai bună cunoaştere a mecanismelor bolilor psihiatrice şi o mai bună înţelegere a interfeţei dintre bolile aşa-numite organice şi cele psihogene. În acelaşi timp, totuşi, se observă pentru majoritatea pacienţilor cu probleme medicale cronice un grad variabil de afectare psihologică şi psihică şi acesta trebuie avut în vedere în stabilirea schemei terapeutice. DSM IV ("The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV") al Asociaţiei Americane de Psihiatrie asigură criterii obiective pentru bolile psihiatrice, care, aplicate riguros, vor conduce la erori minime de diagnostic.

SCHIZOFRENIA

Termenul de schizofrenie descrie un grup de boli psihologice simptomatice, posibil de diferite etiologii, care sunt caracterizate prin alterări mentale şi ale personalităţii, inclusiv halucinaţii, aluzii şi comportament alterat. Cele mai frecvente manifestări constau în alterarea formei şi conţinutului gândirii şi în deteriorarea funcţiilor psihosociale, care adesea scad gradul mobilităţii sociale. Boala, care afectează aproximativ 1% din populaţie, poate fi adesea mimată de boli organice sau psiho-farmacologice, care implică sistemul limbic, de aceea diagnosticul acestei boli necesită absenţa afectării organice. Simptomele schizofreniei frecvent debutează în timpul adolescenţei sau la vârstă tânără. Blocajul gândirii sau absenţa căldurii emoţionale sunt cele mai frecvente simptome de debut. Mulţi pacienţi suferă de halucinaţii auditive, în care ei fie aud propriile gânduri spuse cu voce tare, fie aud voci care critică comportamentul lor.

Alţi pacienţi prezintă delir în care gândurile şi acţiunile lor sunt controlate de forţe exterioare, care le comandă să ducă la îndeplinire acte nedorite. Persoanele schizofrenice, adesea, apar ca fiind vagi, neresponsive, neimplicate emoţional, stângace, cu o gândire înceată şi idei nerelaţionate. Afectul este adesea plat sau neadecvat. Unii schizofrenici prezintă grimase faciale sau ticuri, care pot mima corea sau alte boli extrapiramidale. Alţi pacienţi devin imobili (catatonia); apatia şi indiferenţa lor pot aminti de afectări ale lobilor frontali.

Cauza sau cauzele schizofreniei nu sunt cunoscute, deşi studii recente utilizând tehnici de imagastică cerebrală descriu anomalii ale structurii şi funcţionalităţii lobului temporal stâng. Studii efectuate pe gemeni identici (univitelini) arată o bază genetică a acestei boli. Suspiciunile iniţiale pentru locusul cromozomial al acestei boli nu s-au confirmat.

Diagnosticul se bazează pe recunoaşterea simptomelor distinctive şi pe excluderea altor cauze potenţiale ale bolilor emoţionale şi de personalitate. Câteodată este dificil să deosebeşti schizofrenia de alte psihoze afective. Diferenţierea este importantă pentru că tratamentul diferă şi prognosticul este considerabil mai bun în alte psihoze afective.

Tratamentul schizofreniei necesită o experienţă considerabilă. Medicaţia neuroleptică, incluzând fenotiazinele, butirofenonele şi tioxantenele, au fost principala alegere în trecut. Dificultăţile privind complianţa pacienţilor şi efectele adverse au făcut ca această farmacoterapie să fie lăsată experţilor.

Utilizarea de lungă durată a fenotiazinelor predispune mai mult de 10% din pacienţi la apariţia diskineziei tardive, fie sub forma mişcărilor oro-linguo-faciale continue sau, mai puţin frecvent, a mişcărilor distonice ale trunchiului şi extremităţilor. Deoarece diskinezia tardivă poate persista chiar atunci când medicaţia neuroleptică a fost întreruptă, se poate încerca controlul simptomelor psihotice cu cele mai mici doze posibile.

Utilizarea precoce a unui tratament adecvat permite remisiunea în aproximativ o treime până la o jumătate din cazuri, iar în alte 30% din cazuri permite desfăşurarea vieţii în comunitate.

Recent s-au dezvoltat antipsihoticele atipice, cum ar fi clozapine şi resperidone. Amândouă acţionează la nivelul receptorilor serotoninergici şi dopaminergici. Nici unul nu determină complicaţii extrapiramidale. Aproximativ 30% din

TABELUL 113-1 Tulburări ale afectivității și comportamentului

Psihoze majore
Schizofrenia
Tulburări ale afectivității
Nevroze majore
Tulburări de anxietate
Tulburări somatoforme
Boli disociative
Boli convenționale
Neatribuite unei tulburări mentale, de exemplu bolnavii simulanți

pacienții care nu au răspuns la antipsihoticele tradiționale au prezentat rezultate favorabile la clozapine. O incidență de 1% de apariție a agranulocitozei face necesară monitorizarea tratamentului cu clozapine.

TULBURĂRI ALE AFECTIVITĂȚII

Această categorie include un grup de boli caracterizate printr-o tulburare majoră a afectivității, fac manie sau depresie. Caracteristicile importante includ episoade recurente de comportament maniac sau depresiv sau amândouă (boală bipolară), cu atacuri repetitive, adesea remise, în decurs de săptămâni sau tratament.

Patogeneza este necunoscută, deși studiile pe germeni monozigoți sugerează o componentă genetică importantă. Intercritic majoritatea pacienților au comportament relativ normal.

Depresia

Cea mai frecventă tulburare afectivă este depresia (Tabelul 113-2). Depresia este un sentiment al tristeții și deznădejdii, adesea asociat cu scăderea respectului pentru sine, variind de la sentimente de caracter inadecvat și incompetență la iluzii că pacientul este un rău, un ticălos și responsabil pentru multe tare ale societății și lumii. Delirul diferențiază depresiile psihotice de cele situaționale (tristețea excesivă legată de un eveniment real).

Diagnosticul de depresie poate fi dificil. La primul contact, pacientul depresiv cu retard psihomotor sever poate fi greșit interpretat ca fiind suferind de o demență organică. Caracteristicile din Tabelul 113-3 sunt utile pentru distingerea celor 2 condiții. O a doua încercare de diagnostic constă în diferențierea depresiei severe de suferința fizică reală. Mulți pacienți, care se plâng de simptomatologie somatică, scăderea în greutate și arată ca fiind bolnavi, sunt investigați de medic pentru boli precum cancerul fără a fi luată în considerație depresia ca proces primar. Trezirea dimineața devreme, pierderea apetitului și în particular cefalea cu debut recent fără substrat organic pot sugera depresia; întrebările directe despre dispoziție sunt esențiale. Pacienții trebuie întrebați dacă se simt triști și fără speranță. Dacă răspunsul este afirmativ, trebuie întrebați cu blândețe și înțelegere dacă au luat în considerare suicidul ca o soluție. Un răspuns afirmativ întărește diagnosticul și sugerează necesitatea consultului psihiatric.

Un diagnostic diferențial suplimentar este de a

TABELUL 113-2 Manifestări frecvente în depresie

Sentimente de tristețe și respect pentru sine scăzut
Iluzii de răutate individuală, adesea bizare
Insomnie (frecvent) și hipersomnie
Anorexie relativă, scădere în greutate, apatie
Dureri diverse, în special cefalee și dureri la nivelul spatelui
Bolnavii se plâng de scăderea capacității mentale, în ciuda testelor cognitive normale
Medicul trebuie să o ia în considerare ca o boală suplimentară ce necesită tratament specific

identifica depresia din cadrul unor boli organice sau stresuri din mediul înconjurător. Asemenea reacții pot fi ușor luate în considerare ca fiind adecvate unei situații. Depresia profundă, chiar și în cazul bolnavilor terminali, nu este o regulă, dar prezența sa adaugă noi dificultăți.

În fine, trebuie diferențiată depresia din boli organice ale sistemului nervos central de depresia apatică de cauză psihogenă. În condiții de nesiguranță, neuroimagistica și teste de laborator selective pot asigura acuratețea diagnosticului.

Majoritatea depresiilor răspund la tratament adecvat ca droguri antidepresive. Până recent, antidepresivele triciclice ca amitriptilina, administrată în doze adecvate, au fost alegerea terapeutică. Administrarea se începea cu doze scăzute, care se creșteau progresiv. Această abordare terapeutică treptată este în mod deosebit importantă la vârstnici pentru a evita sedarea excesivă și halucinațiile. Dacă un antidepresiv triciclic este administrat în doză mică vesperală, el induce somnul, frecvent ameliorând aproape imediat cel mai supărător simptom al depresivilor. Un beneficiu total se obține după aproximativ 2-4 săptămâni. Alte medicamente antidepresive includ inhibitorii de monoaminoxidoză, antidepresivele Tetraciclice și Trazodone. Recent, inhibitorii de receptare ai serotoninei, precum fluoxetine, paroxetine și sertraline au devenit de largă utilizare. Toate aceste preparate sunt eficace și fără reacții secundare anticolinergice. Ghidul terapeutic ar trebui consultat pentru stabilirea dozelor. Benzodiazepinele nu sunt utile și pot exacerba depresia. Dacă terapia medicamentoasă antidepresivă eșuează, atunci terapia cu electroșocuri este adesea eficace, în special la pacienții cu depresie de intensitate psihotică.

TABELUL 113-3 Caracteristici ce diferențiază depresia de demență

	Depresie	Demență
Durata simptomelor	Săptămâni, luni	Luni, ani
Psihologie	Hipocondrie	Adesea minimală
Personalități și evenimente din trecut	Readucere aminte	Uitare
Vorbirea	Rar mut	Mut excesiv
Semne vegetative: insomnie, constipație, anorexie	Predominante	Minimale
Comportament nocturn	Bun	Rău
Tulburări motorii și de sensibilitate	Absente	Adesea prezente
Neuroimagistica și EEG	Normal	Adesea patologice

Mania

Semnele și simptomele maniei sunt, în antiteză cu cele ale depresiei, producătoare de bună dispoziție, grandoare și activitate constantă fără odihnă.

Alternanța episoadelor de manie cu cele depresive se numește boală bipolară. În stadiile inițiale ale maniei, pacienții în mod real pot deveni din ce în ce mai productivi. Odată cu trecerea timpului, mulți dintre ei se deteriorează. Persoanele maniace sunt ușor distrate, prezintă fugă de idei, iar unii devin atât de neplauzibili, încât sunt ușor de recunoscut ca "nebuni". Pacienții cu manie extremă pot să nu doarmă timp de câteva zile și neagă oboseala. Dispoziția se poate schimba brusc în furie și violență cu sau fără provocare.

Diagnosticul de manie este în general ușor din cauza simptomelor tipice. Câteodată, tireotoxicoza, boli ale sistemului limbic sau intoxicația cu medicație corticosteroidă poate mima mania.

Poate fi dificil de diferențiat un episod maniacal de agitația schizofrenică, dar sentimentul de încredere în sine care însoțește mania sau istoricul de alternanță bipolară de obicei confirmă diagnosticul.

Tratamentul maniei este dificil, în parte datorită pacienților care se simt bine și nu caută ajutor medical. Fenotiazinele și butirofenonele controlează adesea comportamentul agitat. Litiul este de bază, iar dozele variază între 900-1800 mg/zi. Dozele mai mari ar trebui lăsate la îndemâna experților psihofarmacologi. Nivelurile plasmatice trebuie păstrate sub 2 mE2/l; creșterea nivelurilor serice conduce la confuzie, dezorientare, tremur, anorexie și uneori crize comițiale cu tulburări neurologice permanente. Menținerea terapiei cu litiu la pacienți cu istoric de psihoză maniacă sau boală bipolară adesea previne episoadele următoare.

Tulburări de anxietate (Tabelul 113-4)

Anxietatea anormală este o stare de tensiune neplăcută și teamă în relație cu frica, fără a fi îndreptată asupra unei situații reale stresante sau asupra unui pericol.

Anxietatea este în general însoțită de simptome vegetative ca tahicardie, transpirație, gură uscată și câteodată hiperventilație.

La persoanele predispuse, percepția modificărilor vegetative, în particular a palpitațiilor (tahicardia) și a hiperventilației, crește anxietatea, de aceea crește intensitatea simptomelor vegetative.

TABELUL 113-4 Tulburări primare de anxietate

- Tulburări fobice
  - Agorafobia cu atacuri de panică
  - Agorafobia fără atacuri de panică
  - Fobia socială
  - Fobia simplă
- Stări de anxietate
  - Tulburări de panică
  - Tulburări de anxietate generalizate
  - Boala compulsiv-obsesivă
- Boala stresului posttraumatic
  - Acută
  - Cronică sau tardivă
- Tulburări de anxietate atipice

TABELUL 113-5 Criterii de diagnostic pentru tulburări de panică fără agorafobie

A. Amândouă criteriile (1) și (2):
   (1) atacuri de panică neașteptate, recurente
   (2) cel puțin unul din atacuri a fost urmat la o lună (sau mai mult) de una sau mai multe din următoarele:
      a) preocupare persistentă de a avea atacuri suplimentare
      b) îngrijorare privind implicațiile atacului sau a consecințelor sale (de exemplu: pierderea controlului, atac cardiac, de a înnebuni)
      c) schimbare semnificativă în comportament privind atacurile.
B. Absența agorafobiei
C. Atacurile de panică nu sunt datorate unui efect fiziologic al unei substanțe (de exemplu: abuz de drog sau medicament) sau unei stări patologice medicale (hipertiroidism)
D. Atacurile de panică nu sunt utile pentru justificarea altei boli mentale, ca fobia socială (de exemplu teama de expunere la situații sociale), fobia specifică (expunerea la o situație fobică specifică), boala compulsiv-obsesivă (expunerea la mizerie cu obsesia despre contaminare), stresul posttraumatic (ca răspuns la stimuli asociați cu un stres sever), tulburări de anxietate de separare (răspuns la a fi departe de casă sau rude).

Cu agorafobie:

A. Amândouă criteriile (1) și (2)
   (1) atacuri de panică neașteptate, recurente
   (2) cel puțin unul din atacuri a fost urmat la o lună (sau mai mult) de una (sau mai multe) din următoarele:
      (a) preocupare persistentă de a avea atacuri suplimentare
      (b) îngrijorare privind implicațiile atacului sau a consecințelor sale (de exemplu: pierderea controlului, atac cardiac, de a înnebuni)
      (c) schimbare semnificativă în comportament privind atacurile
B. Prezența agorafobiei
C. Atacurile de panică nu sunt datorate unui efect fiziologic al unei substanțe (de exemplu: abuz de drog sau medicament) sau unei stări patologice medicale (hipertiroidism)
D. Atacurile de panică nu sunt utile pentru justificarea altei boli mentale, ca fobia socială (de exemplu: teama de expunere la situații sociale), fobia specifică (expunerea la o situație fobică specifică), boala compulsiv – obsesivă (expunerea la mizerie cu obsesia despre contaminare), stresul postraumatic (ca răspuns la stimuli asociați cu un stres sever), tulburări de anxietate de separare (răspuns la a fi departe de casă sau rude).

Cauza tulburărilor primare de anxietate este necunoscută. Această afecțiune este frecventă, cu o rată de prevalență de 1% și o incidență mai crescută la femei.

Factorii genetici, ca și factorii de mediu de dezvoltare, joacă un rol indubitabil. Tulburările de anxietate au o concordanță mai mare la gemenii monozigoți comparativ cu gemenii dizigoți, de obicei se aglomerează la nivelul familiilor și se asociază adesea cu alcoolismul.

Un număr oarecare de pacienți au prolaps de valvă mitrală.

Clinic, stările de anxietate includ (1) fobiile, care pot varia de la teama fobică simplă de obiecte particulare la agorafobie, teama de a fi singur în locuri publice (2) atacuri de panică, marcate de teamă și sentimente iminente de soartă rea fără o cauză fundamentală (Tabelul 113-5) și (3) un sentiment constant și generalizat de teamă.

Diagnosticul este în general ușor, nici o boală

organică nu produce asemenea varietate de experienţe senzoriale. Datorită hiperventilaţiei, pacienţii adesea reproduc simptomatologia şi astfel se diferenţiază de o tulburare cardiacă sau neurologică primară. Numai arareori o boală organică poate fi responsabilă pentru atacurile de disfuncţie vegetativă, care par a-şi avea originea în panică. Unele crize comiţiale temporale pot produce o aură cu teamă intensă şi anxietate asociată cu anomalii de puls şi respiraţie, în stadiile iniţiale neputând fi diferenţiate de atacurile de panică. Asemenea crizei, totuşi, culminează cu atacurile psihomotorii uşor de recunoscut sau cu convulsii generalizate.

Modificări bruşte ale funcţiei cardiovasculare, ca aritmiile şi HTA acută (ca în feocromocitom) pot mima panica sau atacurile de anxietate. Rezolvarea clinică constă în debutul recent al acestor episoade generate organic. Terapia comportamentală şi agenţii farmacologici pot ameliora atacurile de panică curente. Modificarea comportamentului poate fi utilă în tratamentul fobiilor. Medicaţia folosită pentru tulburări de anxietate generalizată şi atacurile de panică includ inhibitorii de monoaminoxidoză, antidepresivele triciclice şi doze moderate de agenţi anxiolitici ca benzodiazepinele. Beta-blocanţii, ca propranololul, câteodată ajută pentru rezolvarea simptomelor vegetative, în special la cei cu prolaps de valvă mitrală.

Boli somatoforme disociative şi bolnavul închipuit

Caracteristica esenţială sunt simptomele fizice explicate printr-o afecţiune organică demonstrată sau mecanisme fizilogice cunoscute, însoţite de instabilitate psihologică severă. Bolile somatoforme şi disociative probabil diferă de bolnavul închipuit, prefăcut, prin faptul că simptomele se presupune că nu sunt sub control conştient. Bolile somatoforme sunt adesea grupate împreună sub numele de "hysteria" (isterie) sau stări de conversie.

Bolile somatoforme pot reproduce aproape orice simptom al afecţiunilor organice (Tabelul 113-6). Cele mai multe *simptome ale conversiei* implică sistemul nervos şi constau în anomalii de mers, paralizii, tulburări de sensibilitate, pierderea vederii sau auzului, tulburări de vorbire sau crize comiţiale. (Mulţi pacienţi cu pseudocrize pot avea de asemenea şi epilepsie). Simptomatologia somatică non-neurologică ca greaţa, multiple localizări ale durerii, oboseală excesivă şi slăbiciune este frecventă şi adesea conduce la teste medicale repetate excesiv până se ajunge la concluzia că originea lor este nonsomatică.

Simptomele conversiei apar într-o varietate de forme, unele mai elaborate ca altele. Cel mai adesea, ele apar la pacienţi cu anxietate severă represată sau exprimată, care comută simptomatologia interioară într-o idee fixă a unei boli localizată la nivelul unui organ specific sau membru. Mai rar, asemenea simptome sunt suprapuse unei boli organice reale, probabil ca o modalitate de a atrage atenţia sau de a deplasa în mod inconştient un vag sentiment de boală asupra unei infirmităţi senzitive sau motorii cu răsunet emoţional mai redus.

O a treia varietate, numită *sindrom Munchausen*, implică persoane care simulează o boală organică, fie prin simptomatologie, fie prin autoadministrarea de medicaţie sau automutilare în scopul de a păcăli personalul medical. Multe dintre aceste persoane fie au făcut parte personal din domeniul medical sau au avut o relaţie directă cu personalul medical. Exemple tipice sunt persoanele care-şi induc hipopotasemie "idiopatică" prin ingestia pe furiş a diureticelor sau nondiabetici care îşi autoinjectează insulină pentru a simula hipoglicemia. Unii memorează detalii din texte medicale în scopul de a prezenta o istorie credibilă a unei boli severe cum ar fi porfiria acută intermitentă. Alţii sunt cunoscuţi pentru ingestia de anticoagulant în vederea imitării discraziei sanguine criptice. Sindromul Munchausen este o boală serioasă cu o incidenţă crescută a procedurilor şi operaţiilor medicale invazive. Femeile predomină ca incidenţă. Caracteristic, când cauza simptomatologiei lor începe a fi recunoscută, pacienţii se mută de la un spital la altul până când natura bolii lor devine cunoscută. Mulţi refuză asistenţă psihiatrică şi continuă să insiste că suferinţele lor medicale ar avea un substrat organic. Mulţi pot ajunge la suicid.

Bolnavul închipuit, prefăcut, simularea conştientă a unei tulburări motorii sau de sensibilitate neexistente, este

TABELUL 113-6 Criterii de diagnostic pentru boli somatoforme

A. Un istoric de o multitudine de suferinţe fizice debutate înaintea vârstei de 30 ani care apar după o perioadă de câţiva ani şi au ca rezultat fie un tratament căutat fie un dezavantaj important social, ocupaţional sau din alt domeniu de funcţionare.

B. Fiecare din criteriile următoare trebuie îndeplinite, cu simptome individuale apărute în orice moment al evoluţiei tulburării:
   (1) *patru simptome legate de durere*: istoric de durere în legătură cu cel puţin 4 locuri diferite (cap, abdomen, spate, încheieturi, extremităţi, piept, rect, în timpul menstruaţiei, în timpul actului sexual, în timpul urinatului)
   (2) *două simptome gastrointestinale*: istoric de cel puţin 2 simptome gastrointestinale altele decât durerea (de exemplu: greaţă, balonări, vărsături – nu cele din timpul sarcinii, diareea, intoleranţa la diferite alimente)
   (3) *un simptom sexual*: istoric de cel puţin un simptom sexual altul decât durerea (indiferenţă sexuală, disfuncţie de erecţie sau ejaculaţie, menstruaţii neregulate, sângerări menstruale excesive, vomă în timpul sarcinii)
   (4) *un simptom pseudoneurologic*: istoric de cel puţin un simptom sau deficit sugerând o tulburare neurologică alta decât durerea (simptome conversive ca tulburări de coordonare, paralizii sau slăbiciuni localizate, tulburări de deglutiţie sau "nod în gât", afonie, retenţie urinară, halucinaţii, pierderea sensibilităţii tactile şi dureroase, vedere dublă, orbire, surditate, crize comiţiale; amnezie, alte pierderi de conştienţă decât leşin).

C. Fie (1) sau (2)
   (1) după investigaţie adecvată, fiecare din simptomele de la criteriul B nu pot fi explicate printr-o condiţie medicală cunoscută sau prin efectul direct al unei substanţe (abuz de drog, medicamente)
   (2) când există o condiţie medicală relaţională, suferinţele fizice sau tulburările ocupaţionale sunt în exces comparativ cu datele de anamneză, examen fizic sau testele de laborator.

D. Simptomatologia nu este produsă intenţional ca la bolnavul închipuit.

mai frecvent la bărbați, când boala este legată de munca desfășurată sau de influențe benefice asupra pensionării. Diagnosticul poate fi dificil de a fi dovedit, dar trebuie suspectat când semnele și simptomele sunt absurde din punct de vedere fiziologic și când se pot pune în evidență câștigurile potențiale secundare de natură financiară sau psihologică.

Bolile disociative constau în alterarea bruscă, temporară, a conștiinței de sine, necauzate printr-o boală organică sau psihologică a sistemului nervos. Asemenea tulburări includ:

1. *Amnezia intenționat selectivă* pentru un eveniment delimitat sau pentru toate evenimentele din trecut, fără a fi asociată cu tulburări de memorie recentă testată prin metode de rutină.
2. "*Fugus status*" (stări de fugă), episoade în care indivizii dispar din mediul obișnuit, călătoresc oriunde, își asumă o nouă identitate, neagă orice legătură sau cunoștință a existenței lor anterioare.
3. *Personalitate multiplă*, tulburare în care indivizii reclamă diferite tipuri de personalități atribuite lor, fiecare fiind liberă de responsabilități pentru actele celeilalte.
4. *Boli de depersonalizare*, în care persoana pretinde o modificare a percepției de sine astfel încât ei își alterează sau pierd simțul realității. Sentimentele de depersonalizare trecătoare pot fi răspândite și printre oamenii normali, în special la copii și adolescenți. Experiențe similare cu durata de câteva minute sau secunde apar în epilepsia de lob temporal. Lungi perioade de depersonalizare aproape întotdeauna reflectă mai curând anomalii psihologice decât fiziologice ale creierului.

Diagnosticul bolilor de mai sus este departe de a fi ușor și depinde în mare măsură de experiența medicului și de suspicionarea lor. Când simptomele urmează o caracteristică neurologică, sistemică sau psihiatrică, cheia înțelegerii lor constă în faptul că ele nu au o bază explicabilă fiziologic. Toate aceste tulburări sunt greu de tratat.

Simptomatologia fizică, în principal neurologică, în primele stadii, poate adesea fi reliefată prin încercarea practică prin care medicul calmează pacientul, evitând inițierea unei lungi discuții a patogeniei simptomelor.

Fermitatea și ajutorul personal adesea restabilesc puterea într-o hemiplegie isterică și vederea într-o orbire isterică.

În același timp, suportul psihologic trebuie acordat pentru scăderea anxietății și ameliorarea stressului din mediu care produce simptomatologia în primul rând. Mulți asemenea pacienți, totuși, sunt intractabili la tratament. Aceasta este, în special, adevărat în ceea ce privește sindromul Munchausen, stările disociative și bolnavii închipuiți.

BIBLIOGRAFIE

Kaplan H, Saddock B (eds.): Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
Kaplan H, Saddock B (eds.): Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatement. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993.
Marsden CD: Hysteria-A neurologist's view. Psycol Med 1986; 16: 277-288.
Ross CA, Pearlson GD: Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development; potential for a neurogenetic approach. Trends Neurosci 1996; 19:171-176.

B. Abuzul de medicamente și alcool

Abuzul de medicamente este o mare problemă medico-socială răspândită în toată lumea. Aproape orice medicament, ca și unele substanțe din gospodărie sau unele plante pot produce alterări toxice dacă sunt ingerate în cantități mari. Majoritatea medicamentelor folosite, ca și cele luate în scop suicidal, își exercită efectul primar asupra receptorilor opiodici de la nivelul SNC. Drogurile, inclusiv alcoolul, care afectează funcțiile cerebrale înalte, prezintă în diferite grade potențial al *dependenței psihologice*, ce duce la dorința de a consuma, *toleranță – obișnuință*, având ca rezultat creșterea cantității ingerată pentru a obține același efect și *dependență fizică*, ce duce la sevraj după oprirea administrării drogului. Susceptibilitatea individuală la aceste schimbări variază mult și este influențată atât de calități moștenite, cât și de cele ce depind de mediu.

Oricare ar fi contribuția acestora, totuși gradul de suspiciune al medicului și modul în care îi dovedește pacientului ce consecințe au actele sale condiționează succesul terapeutic.

SUPRADOZAREA MEDICAMENTOASĂ

Această condiție este frecventă, în special la vârstnici, a căror susceptibilitate este crescută, atât datorită memoriei slabe (uită când au luat medicamentele) cât și datorită scăderii involutive a rezervelor metabolice și neurologice. Principalele accidente se întâmplă cu medicamentele din tabelul 113-7. Mai mulți dintre acești agenți cum ar fi digitala și corticosteroizii, pot produce confuzie și halucinații în doze terapeutice, în special la pacienții peste 70 ani.

TABELUL 113-7 Medicamente ce pot produce confuzie sau delir

Medicament	Efecte adverse
Digitale	Cinconism (vederea în galben), halucinații paranoide complexe
Sedative Anxiolitice Antidepresive Antipsihotice	Confuzie, agitație ocazional, sevraj, iritabilitate, insomnie; unele au efect anticolinergic
Corticosteroizi, salicilați, levo-dopa, teofilină, cimetidină, amantadină	Ocazional confuzie, halucinații sau psihoze organice

TABELUL 113-8 Intoxicații medicamentoase ce afectează starea de veghe și/sau comportamentul

Drog	Semne și simptome: Ușoare	Semne și simptome: Severe	Teste diagnostice	Tratament
Opiacee				
Heroina Morfina Meperidina Metadonă Hidromorfina Oxicodone Levorfanol	Amețeală, somnolență, pupile mici, retenție urinară, respirație lentă și superficială și abcese subcutanate; durata 4-6 ore; în cazul metadonei durata până la 24 ore	Comă, pupilele miotice (vârf de ac) respirație, apnee neregulată sau agoree, hipotensiune, hipotermie, edem pulmonar	Răspuns la naloxone Urina	Naloxone 0,4 mg i.v. sau i.m.; se repetă la intervale de 15 minute dacă pacientul răspunde și gradat se măresc intervalele de timp; se repetă la 3 ore dacă este necesar; dacă nu există răspuns la a doua doză se suspectează altă cauză; tratamentul șocului, tratamentul infecției
Sedative hipnotice				
Alcool Barbiturice Cloralhidrat Glutitimid Meprobamat	Confuzie, amețeală, delir, ataxie, nistagmus, dizartrie, analgezie la stimuli	Stupor până la comă; pupile reactive; frecvent constricție; răspuns oculovestibular absent; tonus muscular și motor inițial hiperactiv de scurtă durată, apoi placid; scăderea TA și a frecvenței respirațiilor, hipertermie	Sânge, urină, respirație Sânge Sânge Sânge	Intubație, ventilație, lavaj; poziție de drenaj; păstrarea tensiunii arteriale medii >90 mm Hg și a diurezei >300 ml/h; evitarea analepticelor, hemodializă în intoxicația severă cu fenobarbital
Benzodiazepine (Librium, Valium, Tranxene, Atavan, Dalmane)	În încercările de intoxicație, frecvent este administrat asociat cu alte sedative	Coma, uneori severă dacă drogul este luat singur	Sânge	Ca mai sus; creșterea diurezei nu este suficient de utilă
Hiperactive toxice				
Amfetamine Metilfenidat	Euforie, câteodată comportament paranoid repetitiv; pupile dilatate; tremor; hiperreflectivitate; hipertermie, tahicardie, aritmie	Agitație, excitație de tip paranoid; ocazional convulsiv; hipertermie; colaps circulator	Sânge	Clorpromazina
Cocaina	Similar, dar mai puțin accentuate, ca cele de mai sus	Convulsii, respirație neregulată, tahicardie, aritmie, câteodată convulsii, IMA, AVC, vasculită, psihoză cronică paranoidă sau depresie	Sânge, urină	Diazepam plus labetalol pentru criza cardiovasculară
Inhibitorii de monoanin-oxidază (Parnate, Nardil, Eutonyl)	Crize hipertensive; agitație, amețeală ataxie	Hipotensiune, cefalee, durere în piept, agitație, comă, crize convulsive , șoc	Teste clinice	Simptomatologie, lavaj gastric
Neuroleptice (Fenotiazine, Butirfenone)	Distonie acută, somnolență, hipotensiune	Comă; convulsii (rar); aritmii; hipotensiune	Sânge	Anticolinergice; difenhidramină; simptomatic; lavaj gastric
Psihedelice				
(dietilamida acidului lisergic, mescalina, psilocibina, phenciclidine)	Confuzie, dezorientare, alterări perceptuale, imposibilitatea de a se concentra ce duce la violență sau accidente, ochi larg deschiși, neliniște, hiperreflectivitate; mai puțin frecvent hipertensiune sau tahicardie	Panică		Reevaluare; diazepam satisfăcător; evitarea fenotiazinelor
Scopolamină-Atropină	Agitație sau confuzie; halucinații vizuale; pupile dilatate; piele uscată, eritematoasă	Delir florid toxic, de dezorientare; halucinații vizuale; mai târziu amnezie, febră, pupile fixe, dilatate, piele uscată, fierbinte, retenție urinară		Reevaluare; sedare ușoară; de evitat fenotiazinele; va fi supravegheat

Continuare

Continuare tabel 113-8

Drog	Semne şi simptome		Teste diagnostice	Tratament
	Uşoare	Severe		
Antidepresive				
Triciclice (Tofranil, Elavol, Desipramine)	Agitaţie, somnolenţă, tahicardie; ataxie; transpiraţii	Agitaţie, vomă, hiperpirexie; transpiraţii; distonii musculare; convulsii, tahicardie sau aritmie	Sânge	Simptomatic; lavaj gastric; pentru cazuri severe – terapie intensivă, anticonvulsivante şi antiaritmice
Litiu	Letargie uşoară	Tremur intenţional susţinut; letargie; mutism cu aspect de confuzie; comă; convulsii multifocale; evoluţie cu fluctuaţii	Sânge	Hidratare dacă este uşoară; hemodializă pentru delir, comă sau convulsii
Substanţe producătoare de acizi				
Metanol (formic); Etilenglicol (oxalic şi hipuric) Alţi acizi organici	Stare de ebrietate cu hiperapnee	Hiperventilaţie progresivă, beţie, stupor, eventual convulsii şi moarte; orbire precoce în cazul metanolului	Analizele sanguine arată acidoză cu anion - gap	Inhibarea alcool-dehidrogenazei hepatice prin administrarea de alcool etilic până la controlul acidozei; tratament viguros al acidozei
Salicilaţi				
Aspirina	Tinitus, dispnee	Vârstnici: stare confuzională sau delir toxic până la stopare; convulsii; comă	Salicilaţi în sânge > 60 mg/dl	Diureză alcalină

INTOXICAŢIA ŞI ABUZUL DE DROGURI SEDATIVE

Marijuana, haşiş

Acest drog larg răspândit, predominant inhalator, depinde în principal de metaboliţii delta-9-tetrahidrocanabinol pentru acţiunea sa farmacologică. Efectele autonomice includ: congestie conjunctivală, tahicardie, eritem, hipotensiune ortostatică, uscăciunea mucoaselor şi câteodată vomă. Reacţiile psihice depind considerabil de consumator şi de felul în care drogul este inhalat. Consumatorii afirmă tulburări perceptuale, euforie, pierderea percepţiei timpului, jovialitate molipsitoare şi ameţeală. Coordonarea şi timpul de reacţie sunt afectate. De obicei, dezvoltă toleranţă moderată şi dependenţă fizică, dar majoritatea persoanelor suferă numai de efecte adverse moderate. Efectele psihologice includ iritarea tractului respirator, tahicardie, spermatogeneză redusă şi posibil scăderea fertilităţii.

Modificările psihice de durată sunt nesigure. Au fost raportate efecte acute ca, depresie, panică, paranoia şi psihoză toxică. Unii consumatori cronici devin incapabili să-şi canalizeze eforturile, dar dacă această manifestare precede sau urmează consumului de canabis este neclar.

Inhibitori ai sistemului nervos central

Drogurile cele mai frecvente sunt: Benzodiazepinele, barbiturice cu durată scurtă de acţiune şi alte sedative, în special: metaqualone (Quaalude) şi methyprylon (Noludar). Cel mai frecvent, drogurile sunt integrate şi sunt folosite pentru a contracara insomnia şi anxietatea. Majoritatea pacienţilor care îşi administrează singuri aceste medicamente dezvoltă obişnuinţă moderată. Dependenţă severă pot dezvolta cei care folosesc aceste sedative pe ascuns în egală măsură cu cei care beau pe ascuns.

Folosirea tuturor inhibitorilor de CNS fără prescriere medicală este combinată de obicei cu marijuana, alcool sau cocaină.

Simptomele sevrajului în mod obişnuit urmează abstinenţei la oricare din aceste droguri după utilizare cronică, frecvent la 2-6 zile după întrerupere. Simptomele constau în anxietate , teamă, asociate cu tremor şi tulburări autonomice moderate.

Sevrajul la utilizarea cronică de barbiturice este în mod particular neplăcut şi provoacă semne şi simptome similare celor din sindromul de abstinenţă la alcool. Tratamentul este similar celui folosit în cazul de servaj la alcool şi constă în reintroducerea drogului, apoi reducerea progresivă pentru a evita simptomele.

Prescripţia abuzivă medicală stă frecvent la baza dependenţei de aceste medicamente. Barbituricele ar trebui evitate, cu excepţia tratamentului epileptic.

Toată medicaţia inhibitoare a SNC tinde să intensifice sentimentele preexistente ale depresiei psihologice, fiind contraindicată utilizarea lor în tratamentul acestor simptome.

Cocaina

Acest drog, care determină dependenţă puternică, este în mod obişnuit inhalat, dar poate fi administrat per os, intravenos sau prin absorbţie la nivelul mucoaselor. Utilizarea sa are o răspândire în creştere printre adolescenţi şi tineri în special sub forma denumită "crack". Mortalitatea a crescut repede. Efectele fiziologice includ anestezia locală, febra, tahicardia,

hipertensiunea, dilatarea pupilară, vasoconstricția periferică, tachipnea și anorexia. Din punct de vedere psihologic, consumatorii relatează sentimente de creștere a energiei, stare de alertă și putere psihică, adesea însoțite de iritabilitate și ceva anxietate. De notat că utilizarea intravenoasă și fumatul "crack" include un "aflux" euforic intens, urmat de dorința de a repeta experiența. Complicațiile includ neintegrarea socială, asociată cu dorința de a consuma drogul în continuare, ulcerații ale septului nazal, accidente vasculare cerebrale produse de angeită, convulsii și la doze mari, comă și moarte. Abuzul de amfetamină poate produce experiențe și complicații similare. Tratamentul abuzului de cocaină constă în sevrajul într-un mediu protector, în plus se administrează benzodiazepine sau fenotiazine pentru a controla agitația marcată. Dependența psihologică este puternică, conducând la un consum continuu sau repetitiv, cu o "prăbușire" istovitoare și un somn profund la sfârșit. Dorința de a consuma drogul după sevraj este intensă și de lungă durată, conducând frecvent la recidive, chiar după săptămâni sau luni de abstinență.

Opioide

Heroina, morfina, metadona și meperidina sunt cele mai importante în această ordine. Din punct de vedere medical, se ridică două probleme principale în cazul folosirii acute: supradozajul intenționat sau accidental și dezvoltarea complicațiilor ce rezultă din reacții idiosincratice, infecții și tulburări imunologice. Eforturi ale chimiștilor amatori de a produce psihedelice asemănătoare au generat uneori variante moleculare cu rezultate dezastruoase, cum ar fi de exemplu o miniepidemie recentă a parkinsonismului sever indus chimic. Supradoza acută de opiacee produce stupoare sau comă, mioză pupilară și respirație superficială, neregulată și rară. Temperatura corpului și tensiunea arterială scad, se pot produce convulsii, iar unii pacienți dezvoltă edem pulmonar acut. Tratamentul supradozei acute constă în administrarea imediată de naloxone, un antagonist opioid puternic, intravenos. Când nu putem avea abord venos, se administrează intramuscular. Dacă răspunsul nu apare imediat, injectarea trebuie repetată. Deoarece efectele valoxonei se epuizează în 2-3 ore, iar efectele inhibitorii ale opioidelor pot dura mai mult, administrarea antagonistului trebuie repetată la interval de 2-3 ore până când toate semnele unui răspuns dispar.

TABELUL 113-9 Tratamentul de urgență al comei

1. Asigurarea căilor respiratorii libere și oxigenare
2. Menținerea circulației sistemice adecvate
3. Tiamină 50-100 mg i.v.
4. Glucoză administrată după recoltarea pentru analizele de laborator
5. Oprirea convulsiilor generalizate
6. Refacerea balanței acido-bazice și osmolare dar fără înlocuirea Na+ seric mai mult de 15 mOsm/zi
7. Tratamentul infecțiilor
8. Ameliorarea temperaturii extreme a corpului uman (>40° sau <35°)
9. Se va lua în considerare administrarea de naloxone
10. Controlul tremorului și agitației cu lorazepam sau haloperidol

Pacienții cu hipoventilație sau stupor care nu răspund imediat trebuie tratați în concordanță cu un program general de îngrijire a bolnavilor comatoși (Tabelul 113-9).

Consumatorii cronici de opioide pot dezvolta simptome severe de sevraj, ce constau în căscat, anxietate, neliniște, rinoree, lacrimație și simptome de gripă, în câteva minute după administrarea naloxonului. Acestea pot fi diminuate prin administrare de clonidină sau ameliorate cu doze mici de narcotice. Naloxone trebuie administrată în situații de supradozaj și nu trebuie folosită în situații care nu sunt de urgență sau ca mijloc de diagnostic sau de inducere a sevrajului.

Complicațiile utilizării ilicite a narcoticelor includ: aritmia, edem pulmonar și convulsii datorită amestecului de droguri. Consumatorii de opioide au o incidență crescută a infecțiilor bacteriene ale pielii, venelor, sângelui, inimii și plămânilor. Mulți dezvoltă hepatită virală și SIDA (vezi capitolul 109). Complicațiile neurologice severe constau în neuropatie, mielopatie, nevrită optică și infecții numeroase inclusiv tetanos și abcese cerebrale.

Antidepresivele triciclice

Acești agenți pot avea efecte importante cardiovasculare, dozele orale mai mari de 2 gm, adesea fiind letale. Deoarece schimbările comportamentale apar după câteva ore, iar nivelurile serice nu sunt la îndemână, pacienții care raportează o supradoză acută au nevoie de o EKG imediat. Prezența unui complex QRS lărgit mai mult de 100m/sec indică toxicitate importantă și necesitatea supravegherii intensive și a monitorizării cardiace. O prezentare obișnuită constă în stare de stupor sau comă, asociată cu semne anticolinergice datorate intoxicației cu atropină și prezenței aritmiilor cardiace pe EKG.

Tratamentul la pacienții conștienți constă în vomă indusă de sirop de ipeca, iar în cazul pacienților stuporoși lavaj gastric urmat de instilare de cărbune activ. Convulsiile și aritmia sunt tratate prin măsurile standard cunoscute. În rest, tratamentul urmează indicațiile din tabelul 113-9. Cele mai multe din triciclice au durata de înjumătățire de mai multe zile, astfel încât monitorizarea și supravegherea pot fi necesare până la o săptămână în cazurile severe.

Intoxicația cu salicilați

Intoxicația cu salicilați poate apare la adulți vârstnici în caz accidental în încercările de ameliorare a durerii și la adolescenți și tineri în caz de supradoză intențională. Salicilații în doze mari decuplează fosforilarea oxidativă și aspirina adaugă radicali liberi. Alterarea acido-bazică rezultată la adulți este aproape diagnostică: glicoliza tisulară ce produce acidoză lactică intracelulară, rezultând urină acidă și stimularea centrilor respiratori din trunchiul cerebral. Rezultatul este o tulburare acido-bazică mixtă: alcaloză respiratorie – acidoză metabolică cu un pH sangvin crescut, presiune parțială a CO_2 scăzută și bicarbonat seric scăzut. Simptomele inițiale includ tinitus, scăderea auzului, dezechilibru, amețeală și delir moderat. La niveluri serice mai mari de 60 mg/dl pot apare stupor, comă și convulsii parțial fatale. Tratamentul constă în lavaj gastric și

administrarea i.v. și orală de soluție de bicarbonat , cu apariția diurezei alcaline ca punct final.

Fenciclidina/Phencyclidine = PCP

PCP este cel mai folosit din grupul halucinogenelor psihedelice, care mai include LSD (dietilamida acidului lisergic), amfetamine, scopolamină. Majoritatea celor care îl utilizează descriu o stare de percepție alterată în care visurile și realitatea devin confundabile. Excesul inhalării sau ingestiei PCP poate induce ataxie, confuzie, violență agresivă, stări psihotice prelungite, comă sau convulsii. Tratamentul este simptomatic, dar perioada de suferință poate fi scurtată prin acidifierea urinii cu clorură de amoniu și aplicarea sucțiunii gastrice continue pentru accelerarea excreției drogului.

Alcoolii neetilici

Majoritatea cazurilor de otrăviri cu acești agenți survin la alcoolici sau consumatori de droguri neavizați de natura toxică a acestor substanțe. Metanolul și etilenglicolul produc acidoză metabolică potențial fatală prin produșii lor de metabolism. Alcool-dehidrogeneza hepatică acționează pe amândouă substraturile pentru a fabrica produși acizi. Inhibând alcool-dehidrogenaza prin administrarea 4 metilpirazol sau 5-10 g de alcool etilic/h per os sau i.v. se oprește efectiv acest proces toxic și acesta reprezintă tratamentul de elecție. Otrăvirile severe necesită menținerea etanolului în sânge, la nivele de 100-150 mg/dl pentru cel puțin 48-72 h, între timp stabilizând echilibrul acido-bazic cu tampon bicarbonat. Etilenglicolul poate produce afectare renală datorită cristalelor de oxalați și hipurat cristaluria.

ABUZUL DE ALCOOL ȘI COMPLICAȚIILE SALE

Alcoolul etilic este cel mai vechi și încă cel mai utilizat drog psihotropic. Consumat de mai mult de jumătate din populația americană și făcându-se abuz în 1 din 20 de cazuri, acesta creează o importantă problemă medicală și socială.

Farmacologia

Etanolul este frecvent consumat ca fracțiune în băuturi cu diferite gusturi ca bere (5%) , vin (12%) sau alte băuturi tari, care conțin alcool în proporție de 20-50%. Etanolul ajunge în sânge în câteva minute, la nivelul stomacului și intestinului și penetrează repede toate compartimentele lichidiene ale organismului, inclusiv creier și aer alveolar. Etanolul este excretat prin plămâni prin procese fizice de difuzie și sângele se detoxifică prin dehidrogenaza hepatică la o rată de aproximativ 8 ml/oră, cu un clearance de 15 mg/dl/h.

Nivelurile serice ale alcoolului se corelează direct cu semnele clinice și simptomele; alcoolicii cronici arată o mare toleranță comparativ cu consumatorii ocazionali (Tabelul 113-10).

TABELUL 113-10 Nivelurile serice de alcool/alcoolemia

Concentrații serice (mg/dl)	Consumator sporadic de etanol	Consumator cronic de etanol
50	Euforie	Fără efecte sesizabile
75	Bună dispoziție (exuberant și bine dispus)	Adesea fără efect
100	Lipsă de coordonare; intoxicație d.p.d.v. legal	Semne minimale
125-150	Comportament necontrolat (momente de lipsă de control)	Stare euforică cu început de lipsă de coordonare
200-250	Pierderea controlului - letargie	Necesită efort pentru menținerea controlului emoțional și motor
300-350	Stupor sau comă	Amețeală și încetineală
>500	Uneori deces	Comă

La nivelurile serice apropiate de cele letale, pe lângă producerea vasodilatației și iritației gastrice, alcoolul exercită aproape toate efectele sale acute asupra sistemului nervos central, acționând în totalitate ca inhibitor. Stadiul inițial euforizant excitator reflectă îndepărtarea efectelor înalt inhibitorii prin fenomene de restricție la nivelul sistemului limbic, iar în doze crescute inhibă inițial creierul anterior și apoi funcțiile trunchiului cerebral. Moartea prin intoxicația acută rezultă adesea prin inhibarea centrului respirator urmată de insuficiența circulatorie.

Caracteristici clinice

Intoxicația acută

Efectele comportamentale ale intoxicației acute variază de la consumator la consumator, fiind cuprinse pentru consumatorul ocazional de la conversație plăcută la argumentație agresivă.

Un număr mic de consumatori tineri dezvoltă comportament violent, agresiv, sever din punct de vedere patologic – lipsă de control – de care ulterior nu-și mai amintesc.

Acest sindrom poate avea consecințe periculoase și diagnosticarea lui recomandă abstinență totală și control psihiatric imediat. Amneziile alcoolice, cu perioade de câteva ore în timpul sau la sfârșitul unui episod de consum important de alcool, reprezintă semne de intoxicație severă comparabile cu anestezia. Când se repetă, acestea semnifică tendința sau confirmă existența dependenței alcoolice.

Tratamentul atacurilor acute de alcoolism depind de gradul de intoxicare și de nivelurile serice asociate.

Consumatorii moderați nu necesită tratament. Intoxicațiile mai severe, care produc amețeală importantă sau stupor necesită atenție, în special dacă intoxicația cu alcool se

asociază cu administrarea de alte droguri.

Nivelul de inhibare a sistemului nervos central poate fi rapid pe măsură ce alcoolul este absorbit, iar în cazul alcoolicilor cronici se impune monitorizarea atentă a funcțiilor vitale. În cazul stuporului sau al comei este necesară spitalizarea până la ameliorarea sau dispariția simptomelor. Pacienții cu traume asociate severe sau infecții necesită în mod special o evaluare atentă pentru diferențierea unor posibile traumatisme cranio-cerebrale mascate, hemoragii sau infecții.

Sindromul de sevraj

Cefaleea, amețeala, dificultatea de concentrare, greața și tremorul moderat caracterizează starea binecunoscută de *mahmureală*. Remediile clasice, dar nedovedite sau cele preventive includ administrarea forțată de lichide nealcoolice în timp ce persoana este intoxicată, evitarea ingestiei unor agenți cum ar fi vinurile roșii sau coniacurile și administrarea de antiacide. Când apare starea de mahmureală, administrarea de alte băuturi alcoolice anihilează majoritatea simptomelor, dar reprezintă un pas în dezvoltarea alcoolismului cronic.

Starea de sevraj în cazul alcoolismului cronic constă în tremur generalizat, crize convulsive și delirium tremens. De obicei, aceasta este precedată de consum îndelungat, constant de câțiva ani de alcool și precipitată de ingestia continuă de alcool pe durata mai multor zile sau săptămâni.

Tremorul generalizat, insomnia și agitația psiho-motorie, cu toate că sunt deseori întâlnite, caracterizează simptomatic delirium tremens, prezentat anterior. Fiecare dintre acestea reflectă o stare de hiperexcitație adrenergică centrală, care este pusă în evidență de dispariția influenței inhibitoare a alcoolului.

Crizele convulsive constau în contracții tonico-clonice generalizate, de obicei fără caracteristici focale. Stimulul de producere constă în scăderea nivelurilor serice de alcool și, spre deosebire de apariția tardivă a deliriumului tremens, crizele convulsive pot apare într-un interval de câteva ore de la consumul ultimei băuturi. Aproximativ o treime din ele sunt urmate de delirium tremens dacă continuă perioada de abstinență.

Tratamentul este simptomatic, utilizarea diazepamului pentru stoparea crizelor și ameliorarea tremorului asociat.

Testele paraclinice intercritice, care includ tomografia computerizată și electroencefalografia, nu arată modificări specifice, dar în cazul crizelor focale examenul CT cerebral trebuie efectuat pentru excluderea leziunilor localizate, cum ar fi hematoamele subdurale. Anticonvulsivantele profilactice nu conferă protecție.

Delirium tremens reprezintă cea mai severă și, uneori fatală, complicație a sevrajului la alcool, care deseori apare după zece ani sau mai mult de consum continuu și exagerat de alcool.

Evoluția este agravată când este complicată de infecții sistemice, insuficiență hepatică sau traumă cranio-cerebrală. O situație similară afectează pacienții cu servaj la barbiturice folosite frecvent și cronic și tratamentul descris anterior se aplică la fel acestui sindrom. Delirium tremens asociat sevrajului la alcool sau barbiturice poate apărea neașteptat la pacienții care întrerup brusc consumul unor droguri în

TABELUL 113-11 Tratamentul tremorului sever și a delirium tremens

1. Tentativă de control prin observare și liniștire
2. Tratamentul prompt al problemelor sistemice
3. Se administrează inițial tiamină; aport continuu și asigurarea balanței pentru electroliți și alte vitamine
4. Tratamentul agitației incontrolabile: control cu diazepam 10 mg intravenos lent, urmat de 5-10 mg intravenos lent la fiecare 5 minute pentru a induce sedarea. Odată sedat, se continuă cu diazepam 5-10 mg intravenos sau mai mult la fiecare 1-4 ore.

situația spitalizării de urgență pentru cazuri de traumatism sau intervenții chirurgicale.

În mod caracteristic, delirium tremens apare la 3-5 zile de la sevrajul complet de alcool sau alt drog. Primele simptome constau în tremor, dezorientare, halucinații vizuale și agitație. Semnele principale de hiperactivitate autonomă - adrenergică includ frica, transpirația, tahicardia, hipertensiunea, tahipneea, incontinența.

Cei mai mulți dintre pacienții afectați sunt subnutriți și prezintă semne asociate de insuficiență hepatică, gastrită, deshidratare, infecție, polineuropatie, miopatie sau sindrom Wernicke. Tratamentul constă în sedarea cu un medicament cu toleranță încrucișată la alcool, cel mai folosit fiind diazepamul (tabelul 113-11). În unele cazuri este necesară administrarea unor cantități mari de medicamente: autoritățile raportează o cantitate totală de până la 215 mg administrată în doze succesive mici necesară pentru controlul agitației inițiale. Unii pacienți pot necesita până la 1200 mg administrate în timpul primelor 60 ore pentru a rămâne sedați.

Alcoolismul cronic

Alcoolismul cronic este larg răspândit și necesită din partea medicului atenție pentru a fi detectat suficient de repede pentru a-i schimba prognosticul. Dependența psihologică, băutul pe ascuns, sporirea neglijențelor sociale, desele stări de mahmureală și creșterea numărului de nopți petrecute cu "vechii prieteni" sunt semne periculoase. Amneziile, absenteismul, conducerea auto sub influența băuturilor alcoolice, scăderea performanțelor la locul de muncă sau orice altă complicație medicală, inclusiv traumatisme fizice repetate implică probleme importante.

Chiar faptul că un potențial alcoolic trebuie să recunoască că are o problemă psiho-medicală poate fi o sarcină lipsită de mulțumiri și adeseori fără succes. Totuși, un doctor trebuie să încerce. Succesul, deseori necesită psihoterapie susținută și eficace din partea unui terapeut experimentat, pe lângă participarea într-un grup puternic , cum ar fi "Alcoolici Anonimi". Câteva mari universități au realizat recent astfel de grupuri, raportând succese în mai mult de 70% din cazuri, odată ce persoanele realizează că slujbele sunt încă valabile și patronul este interesat.

Disulfiram (Antabuz) produce repulsie condiționată la alcool printr-o reacție adversă violentă la ingestia lui. Utilizarea lui este cel mai bine supravegheată de către medici cu experiență.

TABELUL 113-12 Complicațiile majore non-neurologice ale alcoolismului

Inima
Cardiomiopatie
Aritmii
Hiperlipidemie
Aparatul gastrointestinal
Gastrită
Hepatită – ciroză
Pancreatită
Cancer esofagian
Malalsorbție
Sânge
Deficit de fier sau folați
Anemie
Trombocitopenie
Deficit de protrombină
Glande endocrine
Impotență sexuală
Creșterea riscului fetal
Sistem imun
Creșterea susceptibilității la infecții și vindecări defectuoase
Anomalii hidroelectrolitice
Hipocalcemie
Hipomagneziemie
Hipofosfatemie
Intoxicația acută cu apă
Hiperosmolaritatea alcoolică
Cetoza alcoolică

Complicațiile abuzului de alcool

Alcoolismul contribuie, printr-o mare proporție la numărul de decese și invalidare severă prin accidente de trafic, traumatisme, sinucideri și prin ingestia de supradoze neadecvate de alte droguri (Tabelul 113-12). Câteva din aceste decese sunt datorate prin efect toxic direct insuficient dovedit. Totuși, carențele nutriționale reprezintă cauza majorității deceselor. Alcoolul are 7 calorii/gram dar marea majoritate a băuturilor alcoolice conțin cantități neglijabile de vitamine, oligoelemente și alte substanțe nutritive, inclusiv proteine.

Alcoolicii, asigurându-și necesarul energetic imediat prin hidrocarbonați, pot masca un bun aport nutrițional timp de câțiva ani, în timp ce creierul , nervii periferici, ficatul și inima suferă procese degenerative în asemenea măsură încât mai devreme sau mai târziu vor scurta capacitatea mentală și viața.

TABELUL 113-13 Complicațiile majore neurologice în cazul alcoolismului sever

Ambliopia și atrofia optică
Degenerarea cerebrală progresivă și demența
Neuropatia periferică
Miopatia
Boala Wernicke-Korsakoff
Degenerarea parenchimatoasă cerebeloasă

BOLI TOXICE ȘI DEFICITE NEUROLOGICE ÎN LEGĂTURĂ CU ALCOOLISMUL ȘI CARENȚA NUTRIȚIONALĂ (Tabelul 113-13).

Pe lângă alcoolismul cronic, deficitele nutriționale severe pot însoți orice boală consumptivă, debilitantă, cum ar fi cancerul cu metastaze, infecțiile diseminate, tireotoxicoza, boli de. țesut conjunctiv în stadiu avansat, defecte de absorbție intestinală și tulburări cronice de comportament

Carența nutrițională asociată acestor boli numai rareori este limitată la o singură vitamină sau substanță nutritivă, deși deficitul de tiamină este probabil cel mai frecvent. Semnele care sugerează deficitul nutrițional includ apatia, pigmentarea pielii, limba roșie dureroasă, fisuri la nivelul comisurilor bucale, arsuri la nivelul picioarelor, scădere ponderală progresivă inexplicabilă și anemie de cauză necunoscută.

Această secțiune se concentrează asupra complicațiilor neurologice cele mai frecvente, mai frecvente în cazul alcoolismului decât a oricărei alte boli în SUA.

Alcoolicii cronici severi prezintă o creștere a incidenței *neuropatiei optice* cu debut la vârsta mijlocie, boală caracterizată prin scăderea acuității vizuale, scotoame centrale sau paracentrale și examen fund de ochi normal. Terapia prin dietă bogată în vitamine poate aduce îmbunătățiri. Alcoolicii cronici în stadiul avansat pot prezenta la examenul computer tomograf *atrofie cerebrală* și semne de demență începând cu decada a 4-a de viață. Abstinența, câteodată determină ameliorarea severității acestor modificări.

Neuropatia periferică alcoolo-nutrițională apare frecvent în asociere cu carența nutrițională mixtă avansată și se ameliorează numai prin nutriție adecvată și creștere în greutate. Boala produce degenerare axonală care afectează predominant fibrele nervoase subțiri care transmit durerea și variațiile de temperatură de la nivelul extremităților inferioare distal. Deoarece viteza de conducere nervoasă depinde de integritatea fibrelor periferice groase, care conduc sensibilitatea tactilă, acest test poate fi normal în stadiile inițiale de neuropatie. Deficitul motor distal apare relativ precoce. Durerile spontane, adesea sub formă de arsură și neuropatia periferică apar frecvent în cazuri avansate. Reflexele osteotendinoase dispar inițial distal, apoi proximal. Revenirea, adesea incompletă, necesită luni și ani de nutriție adecvată.

Miopatia alcoolică se asociază alcoolismului cronic sever și poate avea debut acut sau cronic. Forma acută constă în rabdomioliză tranzitorie cu debut brusc, adesea urmând după mai multe crize convulsive sau alte traume. Apar dureri musculare, crampe, slăbiciuni musculare și un nivel seric crescut de creatinfosfokinază. Cazurile severe pot dezvolta mioglobinurie cu complicații renale asociate. Miopatia cronică constă în atrofii musculare proximale difuze și slăbiciune musculară disproporționată, fără nici un fel de afectare neurogenă. Se ameliorează progresiv prin nutriție adecvată.

Boala Wernicke-Korsakoff reflectă efecte acute sau cronice asupra sistemului nervos central prin deficit de tiamină sever, de lungă durată , chiar în condițiile unui aport caloric adecvat. În SUA , alcoolismul sever adesea determină această boală, dar și alte condiții ca perfuzia intravenoasă cu glucoză fără a fi suplimentată cu alte substanțe nutritive la

bolnavii spitalizați. Hemodializa, variate capricii alimentare și disgravidia pot cauza această boală. Modificările patologice la nivelul creierului includ demielinizarea axonală, moartea neuronală, proliferarea glială, îngroșări ale endoteliului, hemoragii petesiale pericapilare.

Nucleii nervilor oculomotori, nervilor vestibulari și nucleii bulbari autonomi (vegetativi) și la fel formațiunea reticulată a trunchiului cerebral suferă alterări importante.

Cele mai afectate formațiuni nervoase sunt nucleii corpilor mamilari, nucleii talamici medio-dorsali și alte regiuni cerebrale, inclusiv hipocampul.

Clinic, pacienții cu boala Wernicke în faza acută sunt confuzi, adesea somnolenți sau semistuporoși, ataxici și dizartrici. Caracteristicile principale sunt oftalmiplegia externă parțială sau completă și nistagmusul. O examinare atentă adesea evidențiază tahicardie, hipotensiune arterială ortostatică, hipotermie și analgezie difuză. Pupilele, sunt adesea afectate, dar aproape orice alt nerv cranian poate fi parțial paralizat. Cei mai mulți pacienți au cel puțin o afectare moderată de tip neuropatic periferică. Tratamentul constă în administrarea de tiamină, 100 mg parenteral, în cazul suspiciunii de diagnostic, urmată de substituție volemică și electrolitică.

Administrarea de glucoză nu trebuie să preceadă tratamentul cu tiamină, pentru că metabolizarea sa poate precipita acut înrăutățirea. Punerea în evidență a anemiei severe, a insuficienței hepatice sau a infecțiilor necesită corectarea lor, iar pacientul trebuie urmărit atent în cazul apariției crizelor convulsive sau delirium tremens. Nutriția corectă și eforturile de a stopa latura distructivă a alcoolismului cronic sunt necesare.

Boala Wernicke este ușor diagnosticată clinic, dovedind că pacientul are un istoric suficient de alcoolism pentru a suspecta deficitul de tiamină. Semnele oculare asigură o rezolvare clinică: numai polineuropatia idiopatică acută, miastenia gravă, botulismul și intoxicația cu fenitoină pot determina oftalmoplegie externă bilaterală simetrică sau asimetrică cu păstrarea conștienței. Dintre acestea, numai boala Wernicke și rareori intoxicația cu fenitoină produc afectare mentală. Răspunsul la injectarea de tiamină este de obicei diagnostic: oftalmoplegia frecvent începe să regreseze în decurs de ore până la 24 ore; acest răspuns nu se produce în alte boli.

Sindromul amnestic Korsakoff apare după ameliorarea delirului confuzional acut din boala Wernicke. Pacienții afectați prezintă pierderea profundă, relativ izolată a memoriei recente pentru evenimente. Aceasta, asociată cu lipsa de introspecție, adesea conduce la dezorientare totală combinată cu conversație sau răspunsuri absurde la întrebări (confabulație). Conștiența, limbajul și memoria de lungă durată sunt conservate. Sindromul Korsakoff apare numai după câteva atacuri precedente de encefalopatie Wernicke sau după unul deosebit de sever. Tratamentul este la fel cu sindromul Wernicke. Aproximativ jumătate din numărul pacienților tratați pentru primul episod de sindrom Korsakoff pot prezenta îmbunătățiri până la a-și recâștiga independența.

Degenerarea cerebeloasă acută apare cel mai frecvent la alcoolici, ca o complicație a unei intoxicații alcoolice acute, severe. Patogenia ei rămâne necunoscută, dar poate reflecta alterări acute datorate alcoolului la nivelul regiunilor neuronale vulnerabile chimic. Simptomele reflectă degenerarea acută neuronală în vermisul cerebelos anterior și superior, conducând la apariția bruscă sau gradată a mersului cu bază largă de susținere, ataxia membrelor inferioare, neînsoțită de incoordonarea membrelor superioare sau nistagmus. Mulți pacienți prezintă asocierea cu neuropatia toxico-carențială.

Mielinoliza centrală pontină, numită câteodată *sindrom de demielinizare osmotică*, apare ca o complicație a hiponatremiei severe sau tratamentului său, adesea urmând corecției nivelului seric de sodiu aflat la valori de 110 mEq/l sau sub această valoare. Hiponatremia severă poate fi o complicație a alcoolismului cronic, dar cel mai adesea apare în asociere cu o boală sistemică severă. Boala constă în dezvoltarea unei zone simetrice de demielinizare care afectează baza punții trunchiului cerebral, ducând la letargie sau stupor, delir confuzional și tetrapareză mai mult sau mai puțin severă.

Alte zone simetrice ale creierului pot suferi procese de demielinizare. Cele mai multe studii arată că acest sindrom apare cel mai frecvent secundar corecției rapide a hiponatremiei severe. Autoritățile în domeniu recomandă creșterea valorilor serice de sodiu la pacienții cu hiponatremie severă cu cel mult 0,5 mEq/h. Cele mai multe exemple de mielinoliză centrală pontină devin vizibile pe examenul RMN și CT cerebral la o săptămână de la debut. Mulți pacienți tratați simptomatic își revin în câteva săptămâni. Unii pot să nu revină la normal niciodată.

BIBLIOGRAFIE

Arky R, et al: Physicians' Desk Reference. Montvale, NJ, Medical Economics Co, 1996

Meyer RE: The disease called addiction: emerging evidence in a 200-year debate. Lancet 1996; 347:162-166.

O'Brien CP: Drug abuse and dependence. *In* Wingaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC(eds.): Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 47-55.

Olson KR, et al.: Poisoning and drug Overdose. Norwalk, Appleton and Lange, 1994.

114

Bolile sistemului nervos vegetativ (autonom)

Sistemul nervos autonom conţine trei componente majore. Una leagă creierul cu hipofiza via hipotalamus, reglând activitatea glandelor endocrine. A doua este constituită din căile colinergice, noradrenergice şi serotoninergice care îşi au originea în nucleii ventrobazali ai ariei prefrontale, locus ceruleus din punte şi nucleii rafeului din punte şi mezencefal, care proiectează difuz în centrii corticali.

Aceste sisteme ascendente, împreună cu alte componente cu originea în hipotalamus, modulează reacţia de trezire, ca şi reacţiile emoţionale şi procesele cognitive. A treia componentă constă din fibrele simpatice şi parasimpatice descendente cu originea în hipotalamus şi alţi centri din trunchiul cerebral, care fac legătura prin intermediul ganglionilor simpatici şi parasimpatici, cu viscerele pentru a regla homeostazia internă.

HIPOTALAMUSUL

Lezarea directă a hipotalamusului poate afecta mecanismele normale de trezire; poate interfera cu secreţia de hormoni tropi; poate determina scăderea capacităţii de învăţare şi memorizare; poate influenţa stările emoţionale; întrerupe mecanismele termoreglării, funcţiile viscerelor, bilanţul hidric şi comportamentul alimentar. Tabelul 114-1 include principalele tulburări care rezultă în cazul disfuncţiei sistemului vegetativ.

Tulburări ale termoreglării

Hipotermia relativă persistentă sau *poikilotermia,* în care temperatura corpului variază cu mediul şi scade la valori de sub 35° C, poate fi consecutivă leziunilor distructive ale hipotalamusului posterior sau mezencefalului adiacent. Hipotermia poate fi în plus prezentă în mai multe come metabolice, ca şi în intoxicaţiile cu deprimante centrale. În plus, reacţiile vegetative, ca răspuns la deshidratare, sau la scăderea temperaturii mediului ambiant sunt reduse la alcoolici şi persoane vârstnice, crescând susceptibilitatea acestora în cazul expunerii la frig, deshidratării masive, hipotermiei. Mici epidemii de hipotermie induse de expunerea la frig, apar în rândul celor care locuiesc în cămine insuficient încălzite. Când temperatura corpului este cuprinsă între valori de 33-34° C, se produc frecvent: apatie severă, stupor, scăderea amplitudinii funcţiilor vitale şi scăderea temperaturii corpului constatată la palparea tegumentelor. Tratamentul în cazul când temperatura centrală este cuprinsă între 31 şi 35°C, constă în reîncălzirea treptată, cu pături, într-un mediu încălzit. Păturile încălzite la 38°C, imersia în căzi cu apă caldă la temperatura 40-42°C, sau dializa peritoneală cu soluţii încălzite, pot fi folosite la pacienţii cu temperatura centrală scăzută. Lichidele şi metodele auxiliare de tratament se pot folosi în funcţie de complicaţiile cardiace sau infecţioase asociate.

Hipotermia episodică este o tulburare neobişnuită, reprezentând probabil o formă de epilepsie diencefalică. Temperatura corpului scade episodic la 32°C, sau mai puţin şi se asociază cu scăderea stării de vigilenţă, încetinirea proceselor mentale sau confuzie şi frecvent, cu tulburări cardio-respiratorii. Unii dintre aceşti pacienţi răspund la tratament antiepileptic. *Hipertermia* acompaniază câteva stări patologice, incluzând leziunile diencefalice, colapsul termic, şocul termic şi hipertermia malignă. *Hipertermia neurogenă* apare ca fenomen acut, în asociere cu câteva boli care afectează regiunea hipotalamică. Febra poate creşte până la valoarea fatală de 42°C sau mai mult. Dacă măsurile standardizate de combatere a febrei sunt insuficiente, adăugarea de mici doze de opiacee poate scădea temperatura. Alte măsuri sunt discutate la şocul termic. Febra subacută sau cronică nu apare aproape niciodată în cazul afectării primare a hipotalamusului.

Colapsul termic şi şocul termic (Tabelul 114-2)

Aceste stări rezultă când se asociază temperatura crescută a mediului ambiant, temogeneza crescută în organism şi scăderea funcţiilor adaptative ale organismului. Crampele musculare apar frecvent în cazul eforturilor fizice epuizante într-un mediu cald. Acestea răspund la ingestia de soluţii saline şau alte lichide. *Colapsul termic* apare în cazul unei termogeneze persistente, în condiţiile pierderii progresive de apă şi sare. Crampele musculare sunt urmate de alterarea mecanismelor cardio-vasculare, manifestată prin ameţeli şi sincope. Dacă expunerea este severă şi prelungită, pot apărea febra şi delirul. Transpiraţiile continuă până în stadii tardive. Tratamentul constă în împachetări, băi reci şi înlocuirea lichidelor pierdute cu soluţii saline şi apă.

Şocul termic, o boală potenţial fatală, face victime în

TABELUL 114-1 Principalele tulburări nonendocrine ale reglării funcțiilor vegetative

- Centrale (majoritatea hipotalamice)
  - Tulburări emoționale
    - Panica; boli psihosomatice; aritmii cardiace
  - Afectarea termoreglării
    - Hipertermie (rar)
      - Traumatisme acute, intervenții chirurgicale în regiunea diencefalică; encefalite; șocul termic; hipertermia malignă; sindromul neuroleptic malign.
    - Hipotermie – poikilotermie
      - Hipotermia episodică (primară; dezvoltată; leziuni distructive ale hipotalamusului (HT); metabolice (sedative; hipoglicemia); în cazul expunerii, la persoanele senile și cu carențe nutritive
    - Balanța hidrică
      - Tulburări ale secreției de ADH: SIADH; hipernatremia esențială (de exemplu deconectarea dintre osmoreceptorii HT și reglarea secreției de ADH); hiperdipsia episodică cu hiponatremie (unele sunt comportamentale, altele induse central)
    - Comportamentul alimentar
      - Hiperfagie – obezitate (HT medial)
      - Anorexie – inaniție (rar; HT lateral)
    - Dereglări ale ritmului somn-veghe
- Dereglări sau insuficiențe periferice și centrale ale sistemului nervos vegetativ
  - Insuficiență vegetativă idiopatică (sindromul Shy-Drager)
  - Dereglări ale viscerelor: ale sistemelor cardiovascular, gastro-intestinal, genito-urinar)
  - Tetanos (componente vegetative)
  - Disautonomia genetică (de ex. Riley-Day)
- Dereglări periferice ale sistemului nervos vegetativ
  - Polineuropatii: demielinizări generalizate cu substrat inflamator; neuropatia acută selectivă vegetativă; diabet zaharat; sifilis (tabes); porfiria acută intermitentă; amiloidoza; lepra; cauze geriatrice
  - Distrofia simpatică reflexă

HT = hipotalamus; ADH = hormonul antidiuretic; SIADH = sindromul secreției inadecvate de ADH

mod caracteristic în timpul primului val de temperaturi foarte ridicate din cursul verii, printre persoanele tinere, active, în cazul mutării bruște dintr-o zonă cu climat rece într-una cu climat cald, sau printre soldați, în timpul războiului sau instrucției. Ca și în cazul colapsului termic factorii de risc constau în lipsa climatizării, vârsta înaintată, infirmitatea, abuzul de băuturi alcoolice și în special, ingestia de medicamente antipsihotice sau anticolinergice. Șocul termic apare în cazul termogenezei, într-un mediu cald și cu umiditate crescută, în timp ce vârsta, bolile neurologice sau medicamentele afectează mecanismele centrale vegetative de termoreglare. Semnele clinice includ hiperpirexie mai mare de 41°C, tegumente fierbinți și uscate, alterarea stării de conștiență cu prostrație, confuzie, stupor și în final comă, acompaniate de semne ale afectării trunchiului cerebral. Aceste anomalii pot fi: tahicardie, modificări ale segmentului ST și undei T pe electrocardiogramă, hipotensiune, coagulopatie de consum, semne de deshidratare, hiponatrenie, hipopotasemie și afectarea funcțiilor hepatice.

Tratamentul urmărește scăderea temperaturii sub 39°C, prin imersia într-o cadă cu apă cu gheață, precum și combaterea problemelor sistemice, inclusiv insuficiența cardiacă cu debit crescut. Mortalitatea și sechelele neurologice permanente se corelează cu durata hipertermiei, cu promptitudinea și eficiența tratamentului.

Hipertermia malignă și sindromul neuroleptic malign

Hipertermia malignă este o afecțiune rară cu transmitere autosomal-dominantă, care rezultă printr-o mutație punctiformă la nivelul receptorilor ryanodinei, situați la nivelul mușchilor scheletici. Defectul conduce la o eliberare crescută a calciului din sarcoplasmă în timpul inducției anestezice. Imediat după administrarea preoperatorie a succinilcolinei urmată de inhalarea unui anestezic apar contracții severe ale musculaturii scheletice, producând rigiditate, termogeneză crescută și febra potențial fatală, de 39 până la 42°C sau mai mult. Tratamentul constă în întreruperea imediată a administrării anesteziculuí, administrarea intravenoasă de dantrolene și măsuri rapide de combatere a febrei și acidozei lactice. Rudele celor care prezintă această tulburare ar trebui testate înaintea administrării anestezicelor generale. *Sindromul neuroleptic malign*, un răspuns de tip idiosincrazic, mai puțin frecvent, are un tablou clinic similar cu cel al hipertermiei: rigiditate musculară, instabilitatea funcțiilor vegetative și alterarea stării de conștiență, simptome care apar după administrarea unuia sau mai multor droguri menționate în tabelul 114-3. Patogenia este puțin cunoscută. Tratamentul constă în întreruperea administrării de neuroleptice, măsuri de scădere a temperaturii corpului, administrarea de bromocriptină sau alți agoniști de dopamină.

TABELUL 114-2 Comparație între colapsul termic și șocul termic

	Colapsul termic	Șocul termic
Perioada apariției	Oricând în cazul mediului supraîncălzit	Primul val susținut de căldură
Cei afectați cu preponderență	Vârstnici hipodipsici, tinerii care fac munci fizice dificile, atleții la cantonamente epuizante	Vârstnici; infirmi; obezi alcoolici; psihotici
Principalele mecanisme patogenice	Pierderea de apă și sare	Scăderea termolizei
Factori asociați	Exercițiile fizice prelungite	Antiperspirante; anticolinergice; fenotiazine; diuretice; neuroleptice; vârsta înaintată; deshidratarea
Temperatura corpului	37-38,5°C	39-43°C
Transpirațiile	Frecvent prezente	Absente
Tratament	Fluide și electroliți	Măsuri rapide de scădere a temperaturii corpului (imersia în apă cu gheață)

TABELUL 114-3 Principalele grupuri de medicamente asociate cu sindromul neuroleptic malign

Fenotiazine
Butirofenone
Thioxantine
Alte antipsihotice
Întreruperea bruscă a medicamentelor antiparkinsoniene
Agenți care scad rezervele de dopamină

Dereglări ale balanței hidrice

1. Hipoplazia sau leziunile directe ale nucleilor supraoptici sau paraventriculari ori ale legăturilor acestora cu hipofiza posterioară, conduc la deficiența de hormon antidiuretic (ADH) și la tulburarea denumită *diabet insipid.*
2. Dereglările neurologice neurogene sau semnalele biologice eronate de la receptorii periferici sau ale conexiunilor acestora cu sistemul nervos central (SNC) pot conduce la o *secreție inadecvată de ADH*, producând hemodiluție excesivă și hiponatremie marcată.
3. Absența setei de cauză hipotalamică, în asociere cu secreția redusă de ADH, conduce la o stare rară de hipernatremie esențială în care lipsește apetitul pentru apă, în ciuda nivelului crescut patologic al sodiului în ser.

Concentrațiile sodiului în ser care depășesc valoarea de 30mEq/l în orice direcție, care se asociază cu oricare din aceste stări patologice, ar trebui să fie tratate cu multă prudență pentru a preveni apariția *encefalopatiei osmotice acute* (vezi capitolul 112, pag.792).

Tratamentul optim ar trebui să limiteze variațiile concentrației sodiului la mai puțin de 20 mEq/l în 24 de ore.

Insuficiența periferică și centrală a sistemului nervos vegetativ

Insuficiența autonomă sistemică generalizată (pandisautonomia) poate apărea fie la nivel central, fie periferic. Disfuncția simpatică și parasimpatică difuză, moderată, apare ocazional în cazurile de parkinsonism și în degenerescențele cerebeloase ce apar la vârste înaintate. *Afectarea sistemică multiplă* apare la vârsta medie, are o evoluție lent progresivă și afectează fibrele vegetative la nivel central și mai puțin periferic, însoțite de variate tulburări cerebeloase, extrapiramidale și uneori ale sistemului corticospinal (căilor motorii corticospinale).

Simptomele și semnele cardinale includ: impotența sexuală, anhidroza, hipotensiunea ortostatică, absența reflexelor cardio-vasculare vegetative, afectarea controlului pupilar, hipomotilitatea gastrointestinală; retenție sau incontinența urinară; disfonie și semne de parkinsonism sau de disfuncții cerebeloase. Pacienții afectați dezvoltă bradicardie refractară, hipotensiune ortostatică și ameteli sau sincopă la trecerea în ortostatism sau chiar în poziție șezândă. Tratamentul este simptomatic și constă în combaterea hipotensiunii cu ciorapi elastici, ingestia crescută de lichide și administrarea de mineralocorticoizi, pentru a mări volumul sanguin.

Disfuncția sistemului nervos autonom central și periferic are un caracter mai mult benign, dar persistent și este responsabilă pentru o varietate de anomalii funcționale psihosomatice care afectează cordul, tractul gastro-intestinal și sistemul uro-genital. Anomaliile vegetative cum ar fi hipotensiunea severă, pot acompania și un număr de neuropatii periferice incluse în tabelul 114-1. Asocierea este frecventă, în special cu neuropatia diabetică. Disfuncția vegetativă moderată constă într-o tahicardie fixă, diminuarea reflexelor de reglare a volumului circulant și insuficienta ortostatică ușoară, acompaniate în cele mai multe cazuri de *neuropatie inflamatorie acută*, de tip Guillain-Barré. Pandisautonomia sau insuficienta vegetativă periferică, contribuie la simptomul major – *hipotensiunea ortostatică idiopatică*. În mod similar, tahicardia, modificările neurogene pe ECG, fluctuații hipertensive sau anomaliile sudorației, marchează evoluția tetanosului acut, porfiriei sau amiloidozei ereditare.

Vârstnicii sunt în mod special susceptibili la disfuncții autonome, ca rezultat al degenerescenței progresive a căilor adaptative centrale sau periferice ca și al susceptibilității crescute la efectele adverse vegetative ale medicamentelor utilizate. Frisoanele spontane sau reflexe sau transpirațiile scad datorită afectării capacității de adaptare la temperaturile extreme ale mediului ambiant la vârstnici. Baroreceptorii, reflexele care controlează tonusul vascular, reflexele gastro-intestinale și controlul uro-genital se deteriorează și ele treptat. Drept rezultat, hipotensiunea ortostatică, scăderea toleranței la exerciții fizice, bradicardia anormală, dispepsia și constipația, impotența sexuală și incontinența urinară, înrăutățesc ultimii ani ai vieții. Persoanele care consumă cronic medicație cardiotropă, antidepresivă și psihotropă, sunt în special predispuse la tulburările mai sus menționate. Tratamentul acestor probleme geriatrice obișnuite necesită atât răbdare cât și disponibilitate. Faptele arată că exercițiile fizice continue și atenția acordată dietei și menținerii volumului circulant, pot ameliora multe din aceste dificultăți; totuși s-ar putea ca numai persoanele care sunt încă sănătoase să fie capabile de o asemenea autoreglare. Altfel, tratamentul este simptomatic, constând în reducerea administrării unor medicamente, controlul reacțiilor adverse vegetative ale medicației necesare, precum și tratarea problemelor legate de tranzitul intestinal și de incontinența urinară, folosind remedii cât mai puțin drastice.

BIBLIOGRAFIE

Loewy AD, Spyer KM: Central Regulation of Autonomic Functions. New Zork, Oxford Press, 1990.

McLeod JG, Tuck RR: Disorders of the autonomic nervous system. Part 1: Pathophysiiology and clinical features. Ann Neurol 1987;21:519.

Saper C: Autonomic disorders and their managemant. *În* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 2007-2014.

115

Tulburări ale funcției senzitive

A. Durerea şi simptomele dureroase

DUREREA CA SEMNAL AL LEZIUNII

Durerea (Tabelul 115-1) este cel mai frecvent simptom pentru care pacienții cer consult medical. În plus durerea cronică este probabil cel mai supărător simptom cu care se confruntă medicii. Durerea are două aspecte: primul îl reprezintă percepția neutră din punct de vedere emoțional a stimulului, în mod obişnuit suficient de puternic pentru a produce leziuni tisulare; al doilea aspect îl constituie răspunsul afectiv la percepția stimulului. Durerea implică leziuni ale organismului, fie fizice, fie psihologice şi durerea cronică, dacă nu este tratată, determină ea însăşi leziune în organism. Figura 115-1 sistematizează căile centrale care conduc diferitele tipuri de sensibilitate, inclusiv durerea.

DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR CE SE ÎNSOȚESC DE DURERE

Durerea poate fi acută sau cronică; durerea cu o durată mai mare de 3 luni este considerată de obicei cronică. Câteva trăsături clinice caracteristice diferențiază durerea acută de cea cronică.

TABELUL 115-1 Aspecte ale durerii

Definiție

O senzație neplăcută, cu un profund caracter emoțional, asociată cu o leziune tisulară demonstrabilă sau potențială sau descrisă în termenii acestei leziuni (Asociația Internațională pentru Studiul Durerii).

Caracteristici temporale

Acută (mai puțin de 3 luni)
Cronică (mai mult de 3 luni)

Fiziologie

Somatică
Viscerală
Neuropatică

Patogenie

Organică (leziuni organice)
Psihosomatică
Tulburări de percepție (iluzii, halucinații, delir)

Pacienții suferind de durere acută severă dau informații precise asupra localizării, caracterului şi orarului (duratei) acestora.

Semnele hiperactivității sistemului nervos vegetativ – tahicardia, hipertensiunea arterială, diaforeza, midriaza şi paloarea tegumentară – sunt deseori prezente. Durerea acută răspunde de obicei bine la analgezice, iar factorii psihologici joacă frecvent doar un rol minor în patogenie. Dimpotrivă, pacienții suferind de durere cronică, descriu cu mai puțină precizie localizarea, caracterul şi durata durerii, iar din cauza adaptării sistemului nervos vegetativ, semnele hiperactivității acestuia sunt absente. În plus, durerea cronică răspunde de obicei mai puțin la medicamente analgezice şi coloratura psihologică este frecvent mai evidentă decât în cazurile acute. Toți acești factori îl pot face pe medic să creadă că pacientul exagerează acuzele. Pentru că nu există nici un test obiectiv care să evalueze durerea cronică (pe care să te poți bizui), se recomandă ca medicul să accepte relatările bolnavului, luând în considerare vârsta, gradul de cultură, mediul şi factorii psihologici cunoscuți ca putând influența reacția la durere.

Durerea cronică se poate divide în 3 categorii, oarecum superpozabile, în ordinea descrescătoare a frecvenței.

1. Durerea cronică asociată cu *boli organice*, ca cea care apare în poliartrita reumatoidă, metastazele neoplazice, anemia drepanocitară, poate fi caracterizată prin episoade dureroase, alternând cu intervale fără durere, sau prin durere continuă, care creşte şi scade în intensitate. Factorii psihologici pot juca un rol important în exacerbarea sau ameliorarea durerii, dar tratamentul cu analgezice al durerii sau tratamentul bolii de fond este cel mai util de obicei.
2. *Afecțiuni psihofiziologice*. Leziunile organice, ca de exemplu hernia de disc sau rupturile ligamentare, se poate să fi fost cândva prezente, dar fie că sunt sau nu prezente, factorii psihologică pot să fi alterat mecanismele sinaptice centrale, astfel încât pot să producă percepții dureroase, mult timp după ce leziunile cauzatoare au fost tratate. Pacienții afectați tind să răspundă slab la medicamentele analgezice, dar frecvent răspund bine la asocierea terapiei la nivelul organelor țintă (de exemplu injecții în punctele trigger ale durerii, terapie comportamentală pentru mușchi) şi discuția

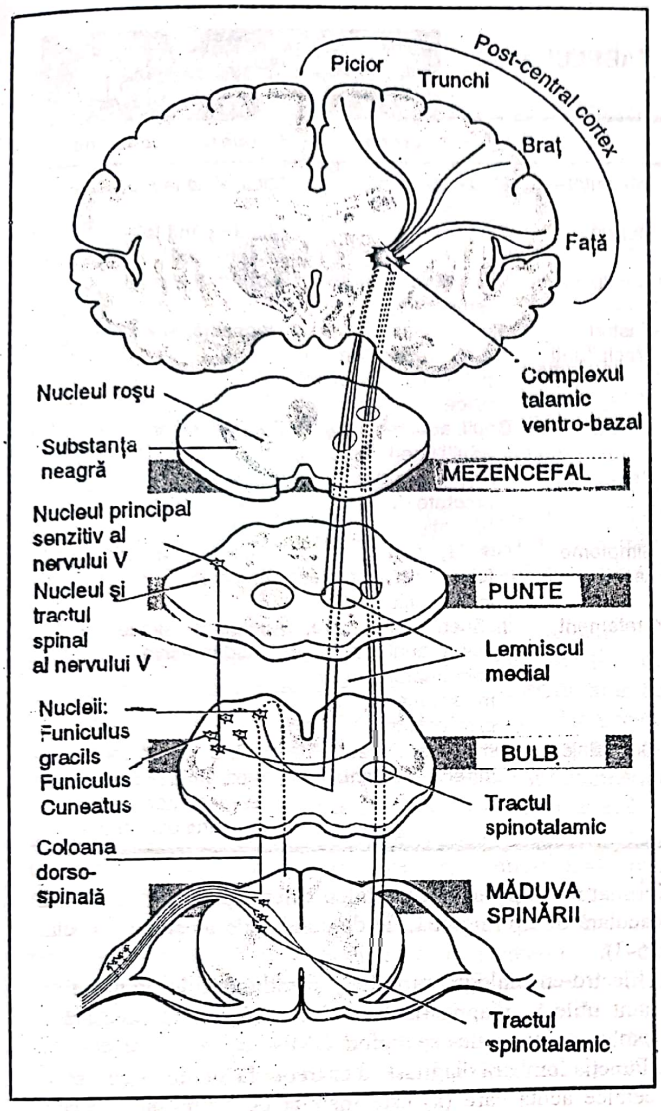


Figura 115-1

Anatomia schematică simplificată a căilor senzitive ascendente centrale. Fibrele somatosenzitive care conduc sensibilitatea predominant tactilă și cea proprioceptivă ajung în cordonul medular posterior ipsilateral fie direct, fie (mult mai rar) făcând mai întâi sinapsă în cornul posterior . După aceea, urcă în cordonul posterior până ajung la nucleii de releu din bulb: nucleul gracil și nucleul cuneat. La acest nivel fibrele decusează și formează lemniscul medial controlateral, care proiectează direct în nucleul ventral posterolateral al complexului ventrobazal talamic (CVT). Fibrele care conduc sensibilitatea termică și dureroasă fac sinapsă în substanța gelatinoasă din cornul medular posterior ipsilateral, apoi traversează cordonul ajungând la nivelul segmentului imediat superior unde formează tractul spinotalamic ascendent contralateral, care proiectează în principal la nivelul CVT și al altor nuclei (care nu sunt figurați). Observați nucleul și tractul spinal care străbate trunchiul cerebral de la nucleul trigemenului din punte până la substanța gelatinoasă de la nivelul segmentului cervical C2. Fibrele secundare care pleacă din nucleu conduc aferențele dureroase de la nivelul feței , cavității bucale și structurilor faringo-laringiene. Multe din aceste fibre decusează la nivel cervico-medular și se alătură tractului spinotalamic de partea opusă pe care îl însoțește până la complexul talamo-bazal. Aspectul neurologic practic al acestui aranjament anatomic este acela că nucleul tractului spinal al nervului V este situat în trunchiul cerebral inferior foarte aproape de tractul spinotalamic care deservește hemicorpul opus. Drept rezultat, leziunile intrinseci ale trunchiului cerebral pot produce uneori o pierdere parțială sau completă a sensibilității dureroase de la nivelul feței ipsilaterale alături de o pierdere completă a sensibilității dureroase în hemicorpul opus – de la față până la degetele piciorului.

cu pacientul a factorilor psihologici perturbanți.

3. *Tulburările de percepție*. Iluziile somatice. Durerea care nu e cauzată nici de afecțiuni organice, nici fiziologice, apare la pacienții cu boli psihice grave, cum ar fi depresia sau schizofrenia. Acești pacienți descriu suficient de vag și bizar durerea ca termeni și localizare, ca să sugereze diagnosticul. Tratamentul eficient depinde de tratamentul afecțiunii psihiatrice.

Durerea asociată fie cu afecțiuni organice, fie psihofiziologice poate avea originea în structuri somatice, viscerale sau nervoase. *Durerea somatică* apare prin activarea terminațiilor receptoare sau ale nervilor motori somatici, în absența leziunilor proprii ale nervilor.

Durerea poate fi ascuțită sau surdă, dar este în mod tipic bine localizată și are caracter intermitent. *Durerea viscerală* rezultă din activarea receptorilor eferenți viscerali și a nervilor motori viscerali; este o durere profundă, cu caracter de crampă, adesea referită într-un teritoriu cutanat. *Durerea neuropatică* rezultă prin leziunea receptorilor periferici, nervilor sau a SNC. În mod obișnuit are caracter de arsură sau disestezic și adesea e percepută într-un teritoriu de anestezie (ex. nevralgia postherpetică). Sistemul nervos vegetativ joacă un rol modulator important în toate cele trei tipuri de durere, mai pregnant în durerea viscerală și durerea de deaferentare. Durerea somatică și cea viscerală sunt ușor de controlat printr-o gamă largă de analgezice opioide sau nonopioide, blocuri anestezice și intervenții neurochirurgicale. Dimpotrivă, durerea neuropatică răspunde greu, atât la analgezice cât și la procedeele anestezice și neurochirurgicale.

Durerea referită e percepută la distanță de locul de acțiune al agentului nociceptiv. Apare în boli ale structurilor profunde care de obicei sunt inervate de același dermatom. Durerea referită se poate asocia cu hiperestezie cutanată și este chiar ameliorată de injecție cu procaina în teritoriul referat. Când durerea este referită în același dermatom sau miotom care include structura referită (de ex.: durerea iradiată de-a lungul feței mediale a brațului (T1-T2) ce apare în infarctul miocardic sau angina pectorală, sau iritația diafragmatică cauzată de durerea de umăr (C4) este adesea utilă stabilirea diagnosticului. Oricum, durerea este uneori referită la mare distanță de sediul leziunii, în segmentele care nu sunt inervate similar și în care mecanismul este paradoxal (de exemplu, durerea anginoasă referită în maxilar, durerea de colecist resimțită în piept sau umăr. Multe teorii au fost propuse pentru a explica durerea referită. S-au formulat unele teorii ca aceea a împărțirii aceluiași nerv în ramuri profunde (viscerale) și superficiale, eliberării de mediatori chimici și a convergenței nervilor cutanați și viscerali într-un pol sinaptic comun la nivelul măduvei spinării; toate ar putea explica

iradierea în dermatoame a durerii, dar nu reuşeşte să explice durerea percepută la distanță.

TIPURI DE CEFALEE

Cefaleea rezultă prin distorsiunea, întinderea, inflamația sau distrugerea terminațiilor nervoase senzitive, ca rezultat al unei afecțiuni intra sau extra craniene, în teritoriul de distribuție al oricăruia dintre nervii cranieni şi nervii spinali cervicali superiori. Totuşi, cele mai multe dureri de cap provin din structuri extracerebrale şi au un prognostic benign. Tabelul 115-2 reprezintă o clasificare a cauzelor obişnuite de cefalee.

Deoarece cefaleea este un simptom atât de comun şi atât de rar are la bază o afecțiune organică, folosirea excesivă de procedee de laborator, de tehnică avansată în scop diagnostic, ridică costurile investigațiilor în mod nenecesar. Totuşi, în unele cazuri, o tomografie computerizată cerebrală (CT), o rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau o puncție lombară efectuate la timp pot da informații salvatoare într-o împrejurare în care altfel nu s-ar putea pune diagnosticul. Principiile următoare pot ajuta la stabilirea diagnosticului în cazurile individuale:

1. Un istoric complet al bolii, acordând o atenție specială localizării şi caracterului durerii, simptomelor asociate (de exemplu greață, parestezii) factorilor precipitanți, agravanți sau care ameliorează durerea şi prezenței în antecedente a cefaleei, poate stabili în mod obişnuit diagnosticul. Examenul fizic şi explorările de laborator sunt rareori utile exceptând cazurile când istoricul cefaleei sugerează o afecțiune organică (unele exemple ar fi: cefaleea cu debut recent după un traumatism, având o distribuție focală permanentă, cefaleea care debutează după vârsta de 30 de ani, sau cefaleea cu debut brutal).

TABELUL 115-2 Clasificare fiziopatologică a cefaleei

Cefaleea vasculară	***Cefaleea de tensiune***
Cefaleea de tip migrenă	Cefaleea de tensiune comună
Migrena clasică	Echivalente de depresie
Migrena comună	Reacții conversive
Migrena complicată	Disfuncții ale articulațiilor temporo-mandibulare
Echivalente de migrenă	Dureri faciale atipice
Cefaleea de tip cluster	***Cefaleea produsă prin tracțiune şi inflamații***
Episodica	Arterita temporală
"Cronică" tip cluster	Presiune intracraniană crescută sau scăzută
Hemicrania cronică paroxistică	Leziuni structurale extracraniene, tumori hipofizare
Tipuri variate de cefalee vasculară	***Leziunile structurale extracraniene***
Carotidodinia	Sinuzite şi tumori sinusale
Cefaleea din hipertensiune	Infecții dentare
Cefaleea de coit, de tuse, de efort	Otite
Mahmureala	Leziuni oculare
Toxine şi medicamente	Tumori hipofizare
Boala vasculară obstructivă	Spondiloza cervicală
Nevralgii craniene	

TABELUL 115-3 Diagnosticul diferențial între migrenă şi cefaleea de tensiune

	Migrena	Cefaleea de tensiune
Intensitate	Moderată până la severă	Mică până la moderată
Durată	4-48 ore	Minute până la săptămâni
Localizare	Unilaterală (parieto-temporală)	Bilaterală (variabilă)
Factori precipitanți	Alcool, alimente, menstruație, lumina puternică, exerciții fizice	Oboseală, anxietate
Vârsta	Copii, adolescenți şi adulți tineri	Fără deosebire
Sex	Femeile mai des afectate decât bărbații	Indiferent
Simptome asociate	Greață, vărsături, fotofobie, fonofobie, indispoziție	Tensiune şi dureri musculare
Tratament	Încăperi întunecoase, somn, analgezice, sumatriptan, ergot, medicamente profilactice	Analgezice şi/sau antidepresive
Orar zilnic	Dimineața, deseori întrerupe somnul	Oricând, de obicei după-amiaza sau seara, rareori trezeşte pacientul din somn

Cei mai mulți pacienți cu cefalee suferă totuşi fie de cefalee vasculară de tip migrenă, fie de cefalee de tensiune (Tabelul 115-3).

2. Electro-encefalograma (EEG) şi radiografiile craniene nu sunt utile în diagnosticul cefaleei. Când este necesară o explorare imagistică se preferă RMN.
3. Puncția lombară diagnostică ar trebui făcută în orice caz de cefalee acută care (a) este însoțită de febră sau (b) care apare brutal sau este cea mai severă şi brusc instalată cefalee avută vreodată (un istoric tipic de hemoragie subarahnoidiană). În condiții de urgență, puncția lombară trebuie amânată pentru perioada de după CT, în orice caz de cefalee acută care nu sugerează o meningită.

Migrena şi alte tipuri de cefalee vasculară

Termenul de *cefalee vasculară* se aplică unui grup de sindroame clinice de etiologie necunoscută, în care ultima etapă în patogenia durerii pare să fie dilatarea sau iritarea uneia sau mai multor ramuri ale arterei carotide, în special artera temporală superficială (conducând la stimularea terminațiilor nervoase arteriale). Pragul dureros al acestor terminații este scăzut prin descărcarea de neurotransmițători sau alte substanțe din terminațiile nervoase situate în peretele vascular.

Migrena este caracterizată printr-o cefalee recurentă, deseori severă, debutând în mod obişnuit unilateral şi asociată de obicei cu indispoziție, greață şi/sau vomă şi fotofobie (Tabelul 115-3). Afecțiunea debutează adesea în copilărie, afectează mai mult sexul feminin şi are o predispoziție familială. Cefaleea poate fi precedată de aură (migrena clasică) sau aceasta poate lipsi (migrena comună).

În *migrena clasică* (15-20% dintre pacienți) cefaleea

poate fi precedată, sau mai puțin frecvent, poate fi însoțită de disfuncții neurologice de scurtă durată (sub 30 min.). Simptomele neurologice sunt de obicei vizuale, constând din senzații de lumină scânteietoare (scotoame scintilante sau cu aspect de "ziduri de fortificații") cu debut în partea centrală a hemicâmpului vizual hominim, și deplasându-se apoi spre periferia câmpului în decurs de 10-30 min. Alte acuze neurologice pot include parestezиile unilaterale, localizate perioral sau la nivelul mâinii, afazia, hemipareze sau tulburări senzitive localizate la un hemicorp. Simptomele neurologice dispar frecvent înainte să înceapă cefaleea. Dacă simptomele neurologice sunt unilaterale, cefaleea apare aproape întotdeauna contralateral. *Echivalentele de migrenă* (de exemplu atacurile repetate de simptome neurologice care mimează migrena dar nu culminează cu cefalee) pot fi confundate cu atacurile ischemice tranzitorii sau crizele epileptice parțiale. Dacă simptomele neurologice continuă în timpul și după încetarea cefaleei, afecțiunea este denumită *migrena complicată*. În cazuri rare, poate apărea infarctul cerebral constituit.

Un studiu recent apreciază că 11 milioane de americani suferă de cefalee de tip migrenă însoțită de invaliditate moderată până la severă. Celelalte sindroame de cefalee vasculară sunt mult mai puțin frecvente, dar fiecare are trăsături clinice specifice. Cele mai multe tipuri de cefalee vasculară acută durează doar câteva ore și tratamentul cel mai bun constă în odihnă într-o cameră întunecoasă și liniștită, la care se asociază medicamente analgezice, cum ar fi: aspirina, acetaminofenul, ca și antiinflamatoarele nesteroidiene (Tabelul 115-4). Ocazional și mai ales atunci când se asociază și greața, pot fi necesare analgezice mai puternice, cum ar fi codeină sau Demerol. Aceste medicamente ar trebui în general evitate, în parte din cauză că sporesc greața și din cauza potențialului lor de a da dependență. La pacienții cu migrenă severă sau prelungită ar putea fi luat în considerație unul sau altul din medicamentele cuprinse în Tabelul 115-4.

Cefaleea de tip cluster sau prosopalgia (Tabelul 115-5) constă din atacuri de scurtă durată de cefalee unilaterală, extrem de severă, care apar grupat, adesea de mai multe ori în cursul unei zile și durând câteva săptămâni, recidivând după luni sau ani de dispariție. Diagnosticul este stabilit pe baza istoricului bolii care este caracteristic. Deoarece durerea reapare frecvent la anumite ore, ingestia profilactică de tartrat de ergotamină, cu o oră sau două înaintea crizei așteptate poate să prevină apariția durerii. Sumatriptanul , precum și inhibitorul de serotonină methisergide au adeseori succes în prevenirea cefaleei de tip cluster.

Cefaleea de tensiune (Tabelul 115-6)

Așa numita cefalee de tensiune este caracterizată printr-o durere profundă uni- sau bilaterală, persistentă, nepulsatilă, frecvent debutând în regiunea occipitală, dar afectând adesea și regiunile temporale și frontale. Se asociază adesea cu dureri la nivelul mușchilor posteriori ai cefei, temporali și maseteri . O caracteristică unică proprie acestui tip de cefalee este aceea că durerea poate să fie prezentă constant, fără întrerupere, zile săptămâni sau chiar luni. Cefaleea de tensiune afectează mai frecvent sexul feminin, în special persoanele tensionate și anxioase și la cele la care munca sau

TABELUL 115-4 Tratamentul medicamentos al cefaleei de tip migrenă

	Medicament	Reacții adverse sau comentarii
Forme ușoare	Metoclopramid (antiemetic), aspirină, acetaminofen, antiinflamatoare nesteroidiene	Puține
Forme antiinflamatoare moderate până la severe	Ergotamină tablete, dihidroergotamină (disponibilă în SUA doar sub formă de injecții intramusculare)	Intoxicația cu ergotamină
Forme severe	Ergotamină sau sumatriptan, oral sau intramuscular	Intoxicația cu ergotamină; tratamentul este util la 80% din pacienți, dar 20-50 % recad și au nevoie de o altă injecție sau doză într-un interval de 1-24 ore; rareori induce angină sau infarct miocardic la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiacă sau la marii fumători
Profilaxie	Tablete sau supozitoare cu ergotamină și cafeină, tartrat de ergotamină (sublingual), dihidroergotamina, -blocante (spre exemplu propranolol) administrate cronic, amitriptilina și alte antidepresive triciclice, methisergide, valproat, antiinflamatoare nesteroidiene	Methisergide-ul este valoros, dar administrarea sa continuă poate induce fibroza retroperitoneală; se recomandă o pauză de o lună de zile la fiecare cinci luni de tratament

TABELUL 115-5 Caracteristicile cefaleei de tip cluster

1. Durere severă unilaterală localizată la nivelul orbitei, supraorbitar și/sau temporal, cu durata de 15 – 180 minute ce apare frecvent la aceeași oră în fiecare zi;
2. Durerea se asociază cu cel puțin unul din următoarele semne apărute de aceeași parte cu durerea:
   a. hiperemiconjuctivală
   b. lăcrimare
   c. congestia nazală
   d. rinoree
   e. transpirație localizată la frunte sau la față
   f. mioza
   g. ptoza parpebrală
   h. edem palpebral
3. Frecvența atacurilor: de la 1 la 2 două zile până la 8 pe zi
4. Apare în pusee de 3-6 săptămâni ; rar este cronică

TABELUL 115-6 Clasificarea cefaleei de tensiune

Cefaleea de tensiune comună
Echivalențe de depresie
Reacții conversive
Cefaleea posttraumatică
Disfuncții ale articulației temporo-mandibulare
Durerea facială atipică

postura necesită contracții susținute ale mușchilor posteriori ai cefei, frontali sau temporali. O cefalee similară reflectă deseori o depresie severă sau o altă anomalie psihică. Unele autorități în domeniu cred că acest sindrom dureros are la bază mai curând dereglări ale sistemelor senzitive centrale, decât o origine la nivelul receptorilor periferici pentru durere. Simptomele migrenei comune și cele ale cefaleei de tip tensiune se suprapun și mulți pacienți suferă de ambele afecțiuni.

Variantele cefaleei de tensiune includ așa zisul sindrom al articulației temporo-mandibulare care se manifestă printr-o cefalee uni- sau bilaterală, frecvent cu localizare temporală și în mandibulă, deseori iradiind în ureche. Cefaleea postraumatică este surdă, generalizată, profundă și apare după un traumatism cranian. Această tulburare se poate suprapune peste cefaleea dată de depresie, o cefalee cronică generalizată, asociată frecvent cu amețeli și nesiguranță la mers.

Durerea facială atipică sau nevralgia facială atipică definește un sindrom caracterizat printr-o durere facială profundă, persistentă, frecvent unilaterală, localizată în partea inferioară a orbitei, regiunii maxilare și uneori în mandibulă. Durerea începe în absența unor factori precipitanți cunoscuți și poate dura ore sau indefinit. Poate iradia, cuprinzând capul sau gâtul, iar uneori poate apărea contractura dureroasă la nivelul mușchilor cefei și mandibulei. Tulburarea afectează aproape exclusiv femeile anxioase, tensionate, adesea de vârstă mijlocie și deseori suferind de depresie cronică. Un diagnostic adecvat stabilit precoce poate reduce testele de laborator costisitoare și poate preveni dependența de medicamente sau recurgerea la procedee dentare sau chirurgicale mutilante.

Cefaleea din bolile intracraniene

Cele mai multe afecțiuni intracraniene care provoacă cefalee (Tabelul 115-7) sunt discutate la capitolele respective.

În *meningitele acute și subacute* cefaleea este de obicei generalizată, atroce și greu suportată de către bolnavi. Poate avea un debut rapid sau lent și până în momentul instalării sale complete se poate asocia redoarea de ceafă. Diagnosticul este stabilit prin puncție lombară. În *hemoragia subaranhnoidiană* cefaleea inițială, brusc instalată, este cauzată de modificarea brutală a presiunii intracraniene. Această durere imediată este urmată de o cefalee cronică persistentă însoțită adesea de redoare de ceafă progresivă, ce rezultă printr-un proces de iritație chimică meningeală, produs de sânge.

Hipotensiunea intracraniană de obicei datorată pierderii de lichid cefalorahidian în urma unei puncții lombare sau a unei soluții de continuitate la nivelul durei

TABELUL 115-7 Cefaleea din bolile intracraniene

Creșterea presiunii intracraniene
Hipertensiunea intracraniană benignă
Hidrocefalie cu presiune crescută
Creșterea presiunii venoase
Tromboflebita intracraniană septică sau aseptică
Ocluzie venoasă extracraniană
Scăderea presiunii intracraniene
Fistulele de lichid cefalorahidian
Cefaleea consecutivă puncției lombare
Infecții
Meningita
Encefalita
Abces subdural
Empiem
Tulburări vasculare
Hemoragia subarahnoidiană
Hematom intracranian
Tumori
Cerebrale
Hipofizare

meningelui, reduce amortizarea creierului astfel încât creierul coboară când corpul este în poziție verticală, exercitând o tracțiune asupra structurilor de la apex și comprimând structurile de la baza sa. Uneori venele mici, care intră în sinusul sagital, se pot rupe și pot cauza hematoame subdurale.

Hipertensiunea intracraniană produce cefalee când structurile vasculare și nervoase de la nivelul apexului sau bazei creierului sunt inegal destinse sau inflamate de o tumoră sau un edem cerebral. Cauza cea mai frecventă este tumora cerebrală. O altă cauză de cefalee prin hipertensiune craniană este *pseudotumor cerebri* (hipertensiunea intracraniană benignă).

Tumorile hipofizare pot produce cefalee prin destinderea și distorsionarea structurilor sensibile la durere de la baza craniului în special de la nivelul diafragmei sellae. Durerea este în general referită bilateral în regiunile frontale sau temporale și uneori poate iradia la nivelul vertexului sau regiunii occipitale. Cefaleea acută, produsă prin *apoplexia hipofizară* este produsă de obicei printr-un infarct sau hemoragie în tumoră. Expansiunea bruscă poate compromite chiasma optică supraiacentă, conducând la cecitate, sau poate invada sinusul cavernos situat lateral, producând paralizii ale mușchilor oculari. Apoplexia hipofizară răspunde cel mai bine la tratament chirurgical de urgență care constă în drenajul rapid al substanței necrozate sau hemoragice.

TABELUL 115-8 Cefaleea din bolile extracraniene

Sinuzite și tumori ale sinusurilor paranazale
Infecții dentare
Otite
Leziuni oculare
Spondiloza cervicală
Arterita temporală

Cefaleea de cauză extracraniană (Tabelul 115-8)

Cefaleea în afecțiunile rino-sinusale

Multe din cazurile de așa-zisă cefalee sinusală sunt în realitate migrene sau cefalee de tensiune. Adevărata cefalee de cauză sinusală este produsă în inflamații acute ale sinusurilor paranazale, în care apare o durere localizată în dreptul sinusului afectat însoțită de infecție acută. Examenul fizic și radiografiile de sinus stabilesc diagnosticul.

Durerea de cauză dentară

Durerea dentară severă poate fi extrem de dificil de localizat deoarece ea poate iradia și la nivelul altor dinți sau țesuturi aflate la distanță, determinând hiperestezie superficială, sensibilitate și reacții vaso-motorii. Percutând cu răbdare fiecare dinte pentru a-i stabili sensibilitatea obținem localizarea afecțiunii. Radiografiile dentare stabilesc de obicei diagnosticul.

Durerea din regiunea auriculară

Durerea din vecinătatea urechii poate fi produsă de afecțiuni dentare, amigdaliene, laringiene și nazo-faringiene, ale articulației temporo-mandibulare, coloanei cervicale sau ale țesuturilor moi din jur. Otalgia (durerea resimțită în ureche) poate fi asociată cu cefaleea vasculară, durerea facială atipică și cu herpes zoster al nervilor cranieni V, VII și rar cu afecțiuni ale nervului glosofaringian. Afecțiunile primitive primare ale urechii sunt o sursă de cefalee mai puțin frecventă dar importantă, deoarece aproape întotdeauna indică o leziune inflamatorie sau distructivă.

Durerea oculară și cefaleea

Viciile de refracție (hipermetropie, astigmatism, tulburări de acomodare),dezechilibrul între mușchii oculari (strabism) glaucomul și irido-ciclita sunt incluse în cauzele generale de cefalee. Pentru majoritatea afecțiunilor, cefaleea asociată este de intensitate mică, debutează de obicei prioritar și la nivel ocular, după care radiază spre occiput și regiunea occipitală. Durerea din glaucom sau irido-ciclita începe la nivel ocular, poate deveni severă, iar apoi se extinde în regiunea periorbitală.

Arterita temporală

Această afecțiune cunoscută uneori și sub denumirea de arterită cu celule gigante, afectează în special femeile de rasă albă, la vârste înaintate. Simptomul cel mai proeminent este reprezentat de o cefalee cu un caracter nou pentru bolnav, severă, persistentă, de intensitate constantă sau cu perioade de agravare, cel mai adesea localizată în regiunea temporală a scalpului și însoțită de prezența unei artere sensibile la palpare, cu aspect nodular, care nu este compresibilă. Durerea poate afecta de asemenea mușchii maseteri sau sternocleidomastoidieni, uneori acesta constituind simptomul principal. Alte simptome asociate pot fi: indispoziția, astenia fizică, scăderea ponderală, starea subfebrilă și mialgiile proximale afectând centura scapulară sau pelvină *(polimialgia reumatică)*. VSH crește de obicei la 60 mm/l ora sau mai mult. Examenul histopatologic al arterei temporale afectate indică de obicei un proces inflamator adesea asociat cu ocluzia parțială sau completă a lumenului arterial. Se presupune ca afecțiunea este de cauză autoimună.

Arterita temporală reprezintă o urgență medicală, deoarece întârzierea tratamentului adecvat crește riscul ocluziei arterei centrale a retinei, producând astfel cecitate parțială sau completă. Corticoterapia în doze mari trebuie începută imediat, în cazul suspiciunii clinice a bolii . Diagnosticul cert poate fi stabilit prin biopsia arterei temporale efectuată înainte sau imediat după începerea tratamentului. O atenuare remarcabilă a simptomatologiei în primele 18-24 ore de la debutul tratamentului constituie proba terapeutică. Îngrijirea pe termen lung este dirijată de menținerea VSH-ului la valori normale și reducerea treptată sau oprirea corticoterapiei cît mai curând posibil. Controlul clinic și bilunar al VSH-ului este recomandat pentru depistarea recăderilor.

Nevralgiile craniene

Unele cazuri particulare de cefalee paroxistică, extrem de severă, pot rezulta prin descărcări excesive de impulsuri cu caracter brusc, episodic, într-un nerv cranian. Cele mai importante sunt nevralgia de trigemen și de glosofaringian.

Nevralgia de trigemen

Nevralgia de trigemen este caracterizată printr-un acces paroxistic de durere de caracter fulgurant, în teritoriul de distribuție al uneia sau mai multor ramuri ale nervului trigemen. Este importantă cunoașterea afectării cu predilecție a unei anumite grupe de vârstă: debutul după 50 ani reflectă de obicei o compresie de cauză vasculară printr-o arteră tortuoasă de la baza creierului. Debutul la persoanele mai tinere rezultă cel mai adesea în cazul unei tumori a ganglionului Gasser sau a sclerozei multiple. Unele nevralgii pot fi consecința unui accident vascular de trunchi cerebral. Istoricul bolii e diagnostic. Durerea are caracter de junghi, e scurtă , fulgurantă, precipitată de atingerea zonelor trigger din jurul buzelor sau cavității bucale. Uneori vorbitul, mâncatul sau spălatul pe dinți pot declanșa durerea. În cazuri rare, durerea durează mai mult de câteva secunde, iar fiecare acces e urmat de o perioadă refractară de secunde sau minute în cursul căreia nici o durere nu poate fi produsă. Durerea e limitată la teritoriul nervului trigemen, afectând de obicei a două sau a treia ramură sau pe amândouă. Remisiunile spontane sunt frecvente. Între accesele dureroase pacientul e simptomatic. Rareori durerea se produce noaptea. De obicei examenul neurologic e complet normal. Prezența unor tulburări senzitive în teritoriul nervului trigemen implică căutarea atentă a unei boli organice, cum ar fi o tumoră. Carbamazepina este tratamentul inițial de elecție în cazul nevralgiei de trigemen. Fenitoinul și baclofenul sunt uneori eficiente. Medicamentele nu sunt analgezice și sunt eficiente doar pentru forme particulare de durere: nevralgia de trigemen, de glosofaringian și durerile fulgurante din tabesul dorsal. În caz de eșec al tratamentului este indicată fie distrugerea prin radiofrecvență a ganglionului Gasser (pentru blocarea conducerii senzitive), fie rezolvarea chirurgicală a compresiunii vasculare.

Nevralgia de glosofaringian

Nevralgia glosofaringiană este caracterizată printr-o durere

TABELUL 115-9 Diverse cauze de cefalee

Cefaleea asociată cu administrarea unor substanțe diverse sau cu sevrajul lor
Abuzul de ergotamină și reacția de sevraj
Abuzul de analgezice și reacția de sevraj
Abuzul de alcool și reacția de sevraj (mahmureala)
Sevrajul de cafeină
Nitrați/nitriți ("cefaleea la hot-dog")
Glutamat monosodic (sindromul restaurantului chinezesc)
Monoxidul de carbon
Cefaleea asociată cu infecții sistemice sau febră
Cefaleea asociată cu tulburări metabolice
Hipoxia și ischemia
Dializa

similară cu cea din nevralgia de trigemen, dar produsă la nivelul faringelui postero-lateral și urechii ipsilaterale în teritoriul nervului glosofaringian și vag. Uneori pacienții suferă de bradicardie sau sincopă în cursul crizelor dureroase, ca rezultat al descărcărilor intense de impulsuri aferente în nervul glosofaringian. Carbamazepina este deseori eficientă, dar dacă tratamentul medicamentos eșuează, pot fi secționate rădăcinile nervului glosfaringian la nivelul fosei posterioare. Nevralgia glosofaringiană simptomatică reprezintă uneori motivul ce determină prezentarea la medic a unui pacient cu tumoră amigdaliană. Trebuie efectuată o examinare atentă a faringelui și lojei amigdaliene pentru detectarea formațiunilor tumorale. Tabelul 115-9 cuprinde cauzele mai puțin frecvente de cefalee.

DUREREA CERVICALĂ ȘI LOMBARĂ

Aproape 80% din indivizi suferă cel puțin o dată în viață de durere lombară, iar incidența anuală este de 5%. După alcoolism, durerea lombară este principala cauză de pierdere a capacității de muncă. Majoritatea durerilor cervicale și lombare, deși invalidante, sunt tranzitorii, nu amenință viața și nici nu se asociază cu anomalii patologice evidente. În general, la examenul fizic, simptomele prevalează asupra constatărilor de la examenul fizic sau explorările imagistice. În afară de aceasta, un diagnostic fiziopatologic este neclar făcând imposibilă administrarea unui tratament rațional cu excepția analgezicelor simple. Din fericire, cei mai mulți pacienți suferind de durere lombară se restabilesc în decurs de câteva săptămâni, indiferent de tratament. Numai 4% dintre bolnavi sunt invalidați pentru o perioadă mai mare de 6 luni.

Durerea cervicală sau lombară poate avea originea în una sau mai multe din anumite structuri sensibile de durere (Tabelul 115-10). Tabelul 115-11 cuprinde cauzele obișnuite de durere cervicală sau lombară. Cele mai multe dureri cervicale sau lombare acute sunt probabil cauzate de tensiunea și spasmele musculare, datorate exercițiilor fizice la persoane neantrenate, de întinderi musculo-ligamentare sau poate de infecții virale. Astfel de dureri sunt tranzitorii și nu amenință viața (vezi de asemenea, mai jos, și durerea miofascială). Durerea dispare în mod obișnuit în decurs de zile sau săptămâni, indiferent de tratament. Cele mai multe dureri cervicale și lombare cronice sunt fie miofasciale, fie

TABELUL 115-10 Structurile sensibile la durere din interiorul și din jurul coloanei vertebrale

Sensibile	Insensibile
Ligamente	Ligamente
Ligamentele longitudinale, anterior și posterior	Ligamentul intraspinos și ligamentul galben
Interfețe articulare	Corpul vertebral
Cartilajul articular	Discul intevertebral
Capsula articulară	
Rădăcini nervoase	
Mușchi paravertebrali	

asociate cu spondiloza vertebrală sau discopatie lombară, primele producând durere prin compresiunea ramurilor nervoase mici, care se distribuie fețelor articulare și periostului corpurilor vertebrale, ultimele cauzând durere prin compresiunea rădăcinilor nervoase. Mult mai rar sunt responsabile de durere tumorile și leziunile articulare de tip inflamator sau degenerativ ale coloanei vertebrale. Constatările specifice de la examenul obiectiv și explorările paraclinice pentru discopatia vertebrală sunt discutate în capitolul 122. Tumorile vertebrale sau malformațiile congenitale sunt descrise în capitolul 116. Evaluarea durerii cervicale sau normale începe cu anamneza. Cele mai multe dureri au caracter acut sau subacut și apar frecvent la câteva minute sau ore după activități fizice neobișnuite, în special ridicări de greutăți sau aplecări forțate ale coloanei vertebrale. În alte forme, pacienții se trezesc dimineața înțepeniți și cu durere, după eforturi fizice neobișnuite. Durerea lombară joasă debutează uneori acut, de obicei dimineața, în afara oricărui eveniment precipitant evident. Cele mai multe cervicalgii debutează cu limitarea mișcărilor gâtului, adesea la trezirea din somn, fără un istoric caracteristic de activitate neobișnuită. Episoade dureroase similare de scurtă durată pot apărea periodic de-a lungul mai multor ani.

TABELUL 115-11 Cauze frecvente de durere cervicală și/sau lombară

Traumatisme
Tensiune sau spasm muscular
Subluxația fețelor articulare
Fracturi compresive (în osteoporoză)
Cauze psihofiziologice
Tensiune sau spasm muscular
Fibromialgie
Boli degenerative
Hernie de disc
Spondiloză
Stenoză spinală
Boala artrozică
Neoplazii
Extradurale (de obicei maligne)
Intradurale-extramedulare (de obicei benigne)
Intramedulare, fie benigne, fie maligne
Inflamații
Artrita
Osteomielita de corp vertebral
Spondilodiscita

Multe din durerile cervicale şi lombare benigne au un caracter surd sau profund, sunt exacerbate de mişcări şi ameliorate de repaus. Pacienţii afectaţi se simt mai bine în poziţie culcată şi imobilă, sau cel puţin îşi pot găsi o poziţie care să le amelioreze durerea. Durerea care persistă când pacientul este imobilizat la pat şi care nu poate fi ameliorată de nici o poziţie, impune căutarea unei afecţiuni mai grave. Într-un mod asemănător, durerea care are dispoziţie precisă într-un dermatom, rezultă probabil prin compresia rădăcinii nervoase, în special dacă există parestezii sau anestezii cutanate. Dimpotrivă, durerea care iradiază fără a avea o distribuţie clară într-un dermatom, se însoţeşte adesea de spasmele musculaturii cervicale şi lombare; de obicei nu există un potenţial semnificativ de afectare neurogenă.

Examenul fizic general şi neurologic poate depista cauza durerii. Afecţiunile sistemice, cum ar fi neoplaziile, infecţiile urinare, bolile pelvine sau anevrismele abdominale pot produce durere lombară prin comprimarea corpurilor vertebrale sau a structurilor paravertebrale. Semnele neurologice, cum ar fi scăderea forţei musculare, hipoesteziile sau anomaliile de reflexe sugerează o disfuncţie la nivelul coloanei vertebrale sau a unei rădăcini nervoase. Evaluarea unor asemenea disfuncţii este discutată în capitolele 116 şi 122. În absenţa unor semne clare la examenul fizic se indică un tratament conservator al durerilor lombare cu repaus la pat, căldură locală, analgezice şi uneori fizio-terapie care ameliorează simptomele în scurt timp, fără a mai fi necesară o evaluare minuţioasă de laborator.

Totuşi, chiar şi în absenţa semnelor neurologice, dacă durerea persistă după tratamentul conservator, devine obligatorie efectuarea unor explorări radiologice şi de laborator.

DUREREA MIOFASCIALĂ

O mare parte din cazurile de cefalee, dureri lombare şi cervicale îşi au originea în musculatura scheletică, în special la nivelul muşchilor paravertebrali. Exerciţiile fizice neobişnuite produc dureri şi contractură la nivelul muşchilor afectaţi, care însă intră rar în acuzele pacientului. Totuşi contractura tonică prelungită a muşchilor scheletici are ca patogenie tensiunea psihică, resentimentele şi anxietatea, şi poate produce o durere a cărei cauză imediată nu poate fi explicată de pacient. Ca exemple ar fi: durerea toracică anterioară prin contractura muşchilor pectorali mari; durerea toracică posterioară sau durerea lombară prin contractura muşchilor paravertebrali, şi durerea abdominală, prin contractura muşchilor drepţi abdominali. Durerea este localizată iniţial în zona de contractură musculară, dar se poate extinde urmând distribuţia caracteristică a muşchiului afectat. Muşchii afectaţi sunt de obicei sensibili la palpare şi adesea se depistează o zonă sensibilă specifică undeva în muşchi, numită *zona trigger*, care atunci când este palpată reproduce distribuţia durerii spontane. O variantă comună de durere miofascială este sindromul *fibrozită/fibromialgie* o tulburare a femeilor de vârstă mijlocie, caracterizată prin durere musculo-scheletală, redoare matinală, tulburări de somn şi fatigabilitate (somn neodihnitor) şi din când în când, acuze vagi de tumefiere a degetelor sau parestezii. Simptomele se suprapun adesea peste cele ale tulburărilor somatoforme şi cele ale sindromului de oboseală cronică.

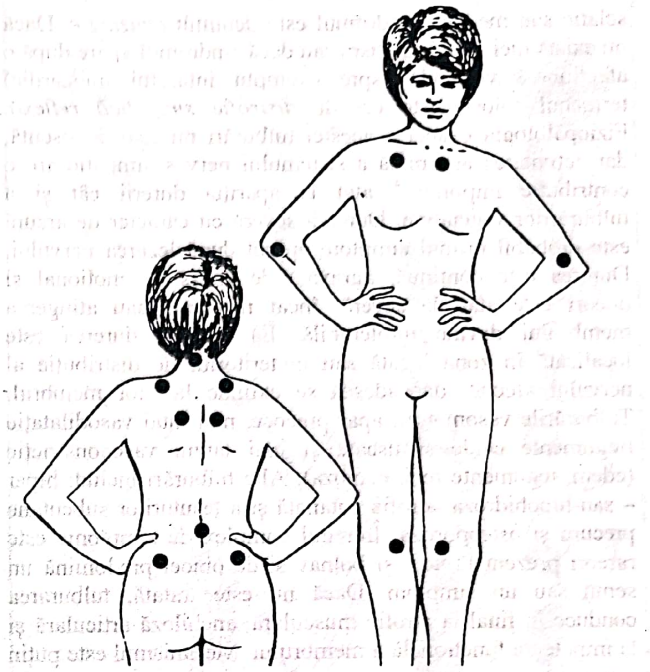


Figura 115-2

Harta punctelor dureroase: 14 zone de sensibilitate locală. Zonele sensibile nepereche sunt: la nivelul ligamentelor intertransvers şi/sau interspinos, de la C4 la C6 şi la nivelul ligamentului interspinos L4-L5 . Punctele pereche sunt situate la: marginile superioare ale muşchiului trapez, la locul de origine al muşchiului supraspinos, pe marginea medială a scapulei, în cadranul fesier supero-extern, la nivelul celei de-a doua articulaţii contro-costale, la nivelul epicondililor laterali şi la nivelul depozitelor adipoase de pe faţa medială a genunchilor.

Cefaleea şi sindromul de colon iritabil sunt obişnuite, iar mulţi pacienţi sunt în acelaşi timp anxioşi sau depresivi. Punctele sensibile pot fi depistate la examinarea tuturor celor 14 zone ilustrate în Figura 115-2. Este posibil ca şi alte sindroame asociale cu dureri miofasciale şi referete să fie componente ale sindromului de fibromialgie.

Fiziopatologia durerii miofasciale este slab înţeleasă, iar tratamentul este adesea dificil şi dezarmant ca efect. La unii pacienţi, analgezicele uşoare (aspirina) căldura locală şi masajul conduc la ameliorarea temporară sau pe termen lung. La alţi pacienţi masajul sau injectarea de anestezice locale în punctele trigger produc o ameliorare. Biofeedback-ul cu pacientul încercând voluntar să-şi relaxeze musculatura contractată a fost raportat ca eficient. Fenomenul este înregistrat printr-o electromiografie de suprafaţă. Antidepresivele au o eficienţă modestă şi produc cel puţin o remisiune de scurtă durată la aproximativ 20% din pacienţi. Pentru majoritatea pacienţilor, combinarea metodelor fizice menţionate mai sus, cu investigarea şi tratamentul tulburării psihice de fond, este necesară pentru obţinerea unei ameliorări pe termen lung.

CAUZALGIA ŞI DISTROFIA SIMPATICĂ REFLEXĂ

Aceşti termeni se aplică în cazurile de durere severă, de obicei cu caracter de arsură asociată cu tulburări vegetative, ca: edem, instabilitate vaso-motorie şi tulburări de sudoraţie. Dacă leziunea afectează un nerv periferic, în special nervul

sciatic sau median, sindromul este denumit *cauzalgie*. Dacă nu există nici un traumatism sau dacă sindromul apare după o afecțiune viscerală (spre exemplu infarctul miocardic) termenul folosit este cel de *distrofie simpatică reflexă*. Fiziopatologia exactă a acestei tulburări nu este cunoscută, dar activitatea anormală a sistemului nervos simpatic are o contribuție importantă atât la apariția durerii cât și a tulburărilor vegetative. Durerea severă cu caracter de arsură este probabil primul simptom apărut după lezarea nervului. Durerea este continuă, agravată de stress-ul emoțional și uneori este atât de severă, încât mișcarea sau atingerea membrului devine intolerabilă. La început durerea este localizată în zona legată sau în teritoriul de distribuție al nervului afectat, dar adesea se extinde la tot membrul. Tulburările vasomotorii apar precoce, mai întâi vasodilatație (tegumente calde și uscate și mai târziu vasoconstricție (edem, tegumente reci, cianoza). Alte tulburări includ: hiper – sau hipohidroza, atrofia cutanată și a țesuturilor subcutane precum și osteoporoza. Întregul complex de simptome este rareori prezent la același bolnav și de obicei predomină un semn sau un simptom. Dacă nu este tratată, tulburarea conduce în final la atrofie musculară, anchiloză articulară și la impotența funcțională a membrului. Mecanismul este puțin cunoscut.

Tratamentul este uneori eficient, mai ales dacă este aplicat în stadii precoce. Infiltrațiile repetate cu anestezice locale (lidocaina) în zona dureroasă pot ameliora uneori simptomatologia. Dacă măsurile locale nu dau rezultate, mulți pacienți beneficiază de un bloc ganglionar simpatic care, dacă este repetat, poate produce o ameliorare permanentă. S-a raportat de asemenea că este eficientă o cură scurtă de corticosteroizi.

Sindromul de membru fantomă constă din iluzii senzitive că o porțiune a unui membru, amputată proximal sau distal, există în continuare. Iluziile pot consta dintr-o senzație bine definită că partea pierdută ocupă în momentul prezent o poziție particulară în spațiu sau, mai rău, pot fi percepute parestezii supărătoare de tip cauzal sau chiar dureri ce se produc la nivelul membrului inexistent.

Mecanismele generatoare de astfel de fenomene bizare rămân neexplicate, deși unele constatări sugerează că ele ar reflecta niște modificări plastice ale conexiunilor nervoase din talamusul senzitiv.

BIBLIOGRAFIE

Campbell JK, Caselli RJ: Headache and other craniofacial pain. *In* Bradley WG, Darrot RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in Clinical Practice: 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996, pp 1683-1720.

Dotson RM: Causalgia-reflex sympatheticdystrophy-sympathetically maintained pain. Myth and reality. Muscle Nerve 1993; 16:1049-1055.

Olesen J, Tfeit-Hansen P, Welch KMA: The Headaches. New York, Raven, 1993.

Wall PD, Melzack R (eds.): Textbook of Pain. London, Churchill Livingstone, 1994.

Weinstein JN (ed.): Clinical Efficacy in The Diagnosis and Treatment of Low Back Pain. New York, Raven, 1992.

B. Analizatorii

Analizatorii, prin definiție, procesează sistemele exteroceptive ale creierului ce includ mirosul, gustul, vederea, auzul și simțul echilibrului în relație cu greutatea și cu poziția în spațiul real sau perceput. Cu excepția mirosului, afectarea acestor sisteme devine imediat manifestă clinic la pacienți și adesea reprezintă prima tulburare de care aceștia se plâng. Cu toate acestea, chiar la pacienții asimptomatici o examinare sumară poate releva o deficiență importantă de care pacientul nu este conștient.

TULBURĂRI ALE MIROSULUI ȘI GUSTULUI

Mirosul

Tabelul 115-12 cuprinde principalele cauze ale anosmiei. Multe tulburări dobândite ale mirosului rezultă din afecțiuni tranzitorii sau persistente ale mucoasei nazale, care blochează accesul la zonele receptoare, le usucă sau le determină atrofia. Arareori astfel de tulburări sunt complete și răspund de obicei la tratament local. Nici un tratament satisfăcător nu a fost găsit pentru anosmia neurogenă. Pacienții afectați trebuie avertizați în mod explicit să evite încălzirea cu gaz și să instaleze avertizoare de fum care să le compenseze deficiența de miros în situații ce pun viața în pericol. *Parosmia* este o perturbare a percepției olfactive (mirosurile normale sunt percepute ca neplăcute) care poate apărea în absența anosmiei sau în timpul perioadei de remisiune a nosmiei. Cauza cea mai frecventă o reprezintă infecțiile sinusurilor paranazale sau uneori afecțiunile psihiatrice. Halucinațiile olfactive, de obicei cu caracter neplăcut, apar în leziunile epileptogene, afectând regiunea amigdalei și se numesc crize uncinate.

Gustul

Mare parte din ceea ce este perceput ca gust derivă indirect din olfactie, care ar trebui testată la orice pacient care acuză pierderea gustului. Cauzele care determină direct tulburări ale gustului sunt incluse în tabelul 115-12.

TABELUL 115-12 Cauze frecvente de pierdere persistentă a gustului și mirosului

Cauze	Gust	Miros
Locale	Radioterapie	Rinita alergică, sinuzita, polipoza nazală, astmul bronșic
Sistemice	Cancer, insuficiență renală, insuficiență hepatică, carențe nutriționale (B12, zinc), sindrom Cushing, hipotiroidism, diabet zaharat, infecții (gripa), medicamente (antireumatice și citostatice)	Insuficiența renală, insuficiența hepatică, carența nutrițională (B12), sindrom Cushing, hipotiroidism, diabet zaharat, infecții (hepatita virală, gripa), medicamente (spray-uri nazale, antibiotice)
Neurologice	Paralizia Bell, disautonomia familială, scleroza multiplă	Traumatisme craniene, scleroza multiplă, boala Parkinson, tumori de lob frontal

TULBURĂRI ALE VEDERII ŞI MOTILITĂŢII OCULARE

Vederea

Introducere şi definiţii

Pentru diagnosticul clinic este importantă o cunoaştere a anatomiei căilor optice, deoarece leziunile care afectează sau întrerupt sistemul senzorial vizual pot fi de obicei localizate judicios pe baza istoricului bolii şi a examenului de câmp vizual (Figura 115-3). Aşa cum indică Figura 115-3, pierderea parţială sau completă a vederii la un ochi, cu conservarea acesteia la celălalt ochi, implică leziuni ale retinei sau nervului optic anterior de chiasmă, în timp ce modificările câmpului vizual la ambii ochi îşi au originea în regiuni situate posterior de chiasma optică; cu cât sunt mai congruente câmpurile vizuale cu atât mai posterior e situată leziunea. *Scotoamele* sunt zone de pierdere relativă sau completă a vederii (vezi Figura 115-3.8). *Scotoamele centrale* reduc drastic vederea deoarece sunt afectate fibrele maculare, în timp ce scotoamele la distanţă de maculă sunt cu greu sesizate de pacient. Anomaliile de câmp vizual afectând o jumătate sau aproximativ o jumătate a câmpului sunt denumite hemianopsii. *O hemianopsie homonimă* implică o leziune postchiasmatică; o *hemianopsie bitemporală*, o leziune chiasmatică; şi o *hemianopsie altitudinală*, fie uni sau bilaterală, implică leziuni vasculare ale structurilor retiniene. Defectele mai mici interesând numai un sfert din câmpul vizual sunt denumite *cvadrantanopsie. Cvadrantanopsia superioară homonimă* implică leziuni ale lobului temporal în timp ce cvadrantanopsia inferioară homină implică leziuni ale lobului parietal. *Scotoamele scintilante* se referă la halucinaţii vizuale sub forma de scântei. Când sunt bilaterale aceste anomalii implică descărcări anormale ale căilor optice situate posterior de corpii geniculaţi. Tulburarea e comună în migrenă şi pe lângă aceasta, în crizele epileptice, cu originea în lobul occipital.

Boli care produc perturbarea vederii

Se testează acuitatea vizuală la fiecare ochi în parte cu pacientul purtând ochelari sau dacă se suspectează o miopie netratată, prin aşezarea în faţa lentilei a unui punct stenopic. Vederea corectată la fiecare ochi cu mai puţin de 20/40 sugerează o cataractă asociată, o afectare retiniană sau neurologică şi de aceea este necesară continuarea investigaţiilor. Cei mai mulţi pacienţi remarcă imediat o pierdere unilaterală a vederii centrale, dar unii pot să nu observe această amauroză în special la ochiul nondominant, până când nu închid din întâmplare celălalt ochi. Percepţia culorilor trebuie testată la fiecare ochi. Diminuarea dobândită a percepţiei culorilor, sugerează cu mare probabilitate o leziune a nervului optic; chiar atunci când acuitatea vizuală este normală, pacientul poate observa că la nivelul ochiului afectat culorile sunt percepute ca "şterse". *Câmpul vizual* trebuie testat în toate cele patru cadrane, comparând câmpul vizual al pacientului cu cel al examinatorului. Mulţi pacienţi, în special cei cu leziuni cerebrale, pot să nu remarce un defect de câmp vizual, deşi pacienţii mai ageri pot relata că

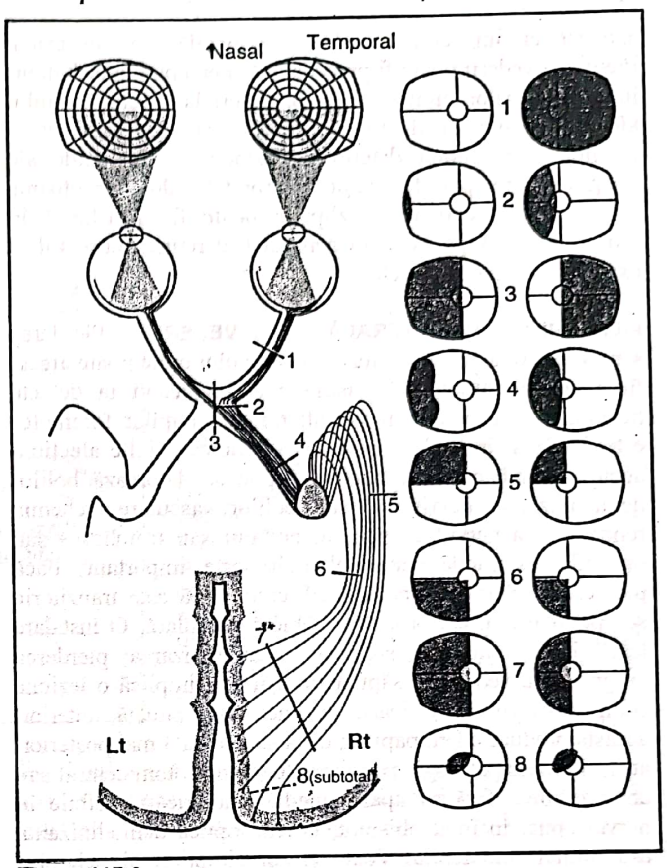


Figura 115-3

Câmpul vizual în diversele leziuni ale căilor optice: 1.Nervul optic: amauroza unilaterală. 2. Chiasma optică . lateral: hemianopsie homonimă incompletă (contralaterală) total incongruentă. 3.Chiasma optică – central: hemianopsie bitemporală. 4.Tractul optic: hemianopsie homonimă incompletă incongruentă. 5. Ansa temporală a lui Meyer a radiaţiilor optice: cvadrantanopsie homonimă superioară parţial sau complet (contralaterală) congruentă. 6. Proiecţia parietală superioară a radiaţiilor optice: cvadrantanopsie homonimă inferioară parţial sau complet congruentă. 7. Întreruperea completă parieto-occipitală a radiaţiilor optice: hemianopsie homonimă complet congruentă cu schimbarea psiho-fizică a punctului de fixaţie adesea cu conservarea vederii centrale, dând "conservarea maculei". 8. Leziunea incompletă a cortexului vizual: scotom homonim congruent suprapus brusc peste vederea centrală.

se lovesc de lucruri sau că recent au avut un accident de automobil "de partea oarbă". Câmpul vizual trebuie să fie testat prin prezentarea de obiecte, întâi unilateral şi apoi bilateral. Trebuie căutate în special defectele bitemporale, deoarece acestea pot fi singurul semn al unei tumori hipofizare asimptomatice. Câmpurile vizuale normale la testarea unilaterală, dar cu un câmp anormal (în special un defect de partea stângă când cele două câmpuri sunt testate bilateral (extincţie), sugerează o leziune cerebrală. Constatările care ridică suspiciunea la examinarea clinică sau un istoric sugestiv justifică efectuarea perimetriei de către un specialist.

Bolile corneei, cristalinului sau ale corpului vitros care sunt suficient de severe pentru a produce simptome vizuale, pot fi detectate de obicei la examenul fundului de ochi.

Glaucomul cu tensiune intraoculară crescută poate determina o pierdere fie lentă, fie rapidă a acuităţii vizuale,

asociată cu un scotom inelar şi o papilă mult excavată. Pierderea vederii poate fi precedată de percepţia unor halouri în jurul surselor luminoase şi de dureri la nivelul ochiului afectat. Diagnosticul trebuie confirmat de tonometrie. Dezlipirea de retină determină distorsiuni unilaterale ale imaginii care pot fi greşit interpretate drept scotoame scintilante monoculare. Dezlipirea poate fi identificată în mod obişnuit după aspectul neregulat al retinei, observat la examenul fundului de ochi.

PIERDEREA UNILATERALĂ A VEDERII. Pierderea semnificativă a vederii în leziunile nervului optic poate afecta fie unul, fie ambii ochi asimetric, conducând la defecte heteronime ale câmpului vizual; reflexul pupilar fotomotor este diminuat în acelaşi grad ca şi vederea. Multe afecţiuni acute sau subacute ale nervului optic se datorează bolilor demielinizante (nevrita optică), bolilor vasculare (schemia retinei sau a nervului optic, în embolii sau tromboze) sau leziunilor tumorale. Istoricul bolii este important; dacă pierderea vederii este acută, indiferent dacă este tranzitorie sau permanentă, cauza este de obicei vasculară. O instalare lentă, în ore sau zile, sugerează demielinizarea; pierderea progresivă a vederii în săptămâni sau luni implică o leziune compresivă (tumori). Dacă leziunea este situată anterior, aceasta produce edem papilar; dacă este situată mai posterior, acelaşi proces patologic poate produce un scotom central sau chiar orbirea, fără să apară imediat modificări vizibile în nervul optic. În mod obişnuit, nevrita optică demielinizantă este iniţial unilaterală. Poate fi un simptom al sclerozei multiple, dar mulţi pacienţi cu nevrită optică îşi revin, iar unii dintre ei pot să nu asocieze mai târziu ale disfuncţii neurologice. *Nevrita optică demielinizantă* are o predilecţie pentru fibrele mielinizate care deservesc macula, fapt care conduce la scotomul central. Vederea periferică poate să rămână intactă. *Neuropatia optică ischemică* poate fi un simptom al arteritei temporale sau, mult mai frecvent, apare la pacienţii de vârstă mijlocie, ca urmare a unei embolii arteriale. La pacienţii cu neuropatie optică ischemică există tendinţa să fie afectat şi celălalt ochi, dar nici un tratament nu poate preveni acest lucru. *Tumorile* pot fi identificate de obicei, la examenul fundului de ochi, la explorări imagistice cerebrale sau la amândouă. *Amauroza monoculară acută* şi tranzitorie este în mod obişnuit rezultatul unei embolii a arterei centrale a retinei sau a uneia din ramurile sale. Embolii pot să aibă originea într-o placă de aterom de la nivelul arterei carotide sau oftalmice, în materialul trombotic situat în cavităţile stângi ale inimii, sau la nivelul valvelor cardiace, putând complica boala reumatismală cardiacă sau prolapsul de valvă mitrală.

PIERDEREA BILATERALĂ A VEDERII. Afectarea treptată bilaterală a nervului optic sau retinei, apare în boli eredo-degenerative, afectări vasculare sau în degenerescenţa maculară idiopatică (senilă). Atrofia optică din boala Leber afectează predominant bărbaţii tineri în prima parte a vârstei adulte, determinând cecitate bilaterală funcţională în decurs de câteva luni până la câţiva ani. Transmiterea este autozomală, legată de sex, şi se datorează unei activităţi anormale a genelor mitocondriale materne. Aceste condiţii pot fi diagnosticate la examenul fundului de ochi sau la examenul ce utilizează lampa cu fantă. *Cecitatea bilaterală tranzitorie acută* (înceţoşarea vederii bilateral) este de obicei un simptom de hipertensiune intracraniană; aproape întotdeauna este asociată cu edem papilar sever şi poate apărea atât în caz de tumori cerebrale cât şi în cazul sindromului de pseudotumor cerebri.

Nevrita optică bilaterală acută sau subacută poate reflecta un proces de demielinizare, dar multe cazuri sunt mai curând datorate unor probleme toxico-nutriţionale, sau unei atrofii optice ereditare, decât unei scleroze multiple. Alte leziuni chiasmatice ale adultului sunt adenoamele hipofizare, dar sunt incluse şi craniofaringioamele, meningioamele şi anevrismele mari ale arterei carotide. La copiii mici , gliomul de nerv optic este o cauză majoră a pierderii vederii chiasmatice. Leziunile tractului optic, care produc efecte homonime incongruente ale câmpului vizual, sunt frecvent cauzate de infarcte şi mai puţin de tumori. Leziunile situate posterior de tractul optic produc defecte congruente ale câmpului vizual care afectează de obicei fibrele maculare. Când leziunea este occipitală, conservând polul occipital (care frecvent primeşte o vascularizaţie bilaterală atât din artera cerebrală medie, cât şi din artera cerebrală posterioară) vederea maculară poate fi conservată. Fenomenul poate fi identificat la examinarea atentă a câmpului vizual. Multe din cazurile de pierdere a vederii postchiasmatice sunt cauzate de boli vasculare cerebrale sau de tumori.

Lezarea bilaterală a radiaţiilor optice sau a cortexului occipital produce *cecitatea corticală.* Această cecitate este caracterizată printr-un aspect normal la examenul fundului de ochi, reflex pupilar fotomotor normal şi frecvent, prin nesesizarea cecităţii de către pacient. Multe cazuri de cecitate corticală netranzitorie constituie un simptom al insuficienţei circulatorii bazilare, encefalopatii hipertensive, sau mult mai rar ale migrenei. În plus, acest simptom poate să apară tranzitor , după o criză convulsivă generalizată. De ce anume cortexul cerebral este atât de vulnerabil la aceste afecţiuni cerebrale difuzate, nu este clar. Datorită conservării reflexelor pupilare, cecitatea corticală poate fi confundată iniţial cu o reacţie conversivă (isterie). O examinare a potenţialelor vizuale evocate va stabili diagnosticul.

Orice acuze de pierdere a vederii, în special unilaterale şi tranzitorii, reprezintă o urgenţă. Leziunile care afectează un ochi pot adesea să afecteze în scurt timp şi celălalt ochi, iar leziuni incomplete sau tranzitorii pot să devină complete sau permanente. Multe tulburări ale sistemului vizual sunt determinate de boli vasculare, inflamaţii sau tumori şi sunt potenţial tratabile. Prin urmare este necesară o examinare rapidă şi meticuloasă: în primul rând pentru a localiza leziunea prin examenul fundului de ochi şi cel al câmpului vizual şi apoi pentru a stabili patogenia sa, de obicei prin CT sau RMN . Aceşti paşi pot conduce la un tratament care conservă vederea. Printre procedeele de salvare a vederii se numără reducerea presiunii în glaucomul acut, utilizarea precoce a corticoterapiei în tratamentul arteritei temporale, tratamentul anticoagulant în accidentele vasculare ischemice, progresive, carotidiene sau bazilare, precum şi decompresiunea chirurgicală ca tratament adecvat al tumorilor.

Pupilele

Inspecţia *pupilelor* trebuie făcută atât în condiţii de lumină puternică cât şi de întuneric (anizocoria semnificativă poate fi prezentă într-una din situaţii). Inegalitatea pupilară de 1 mm

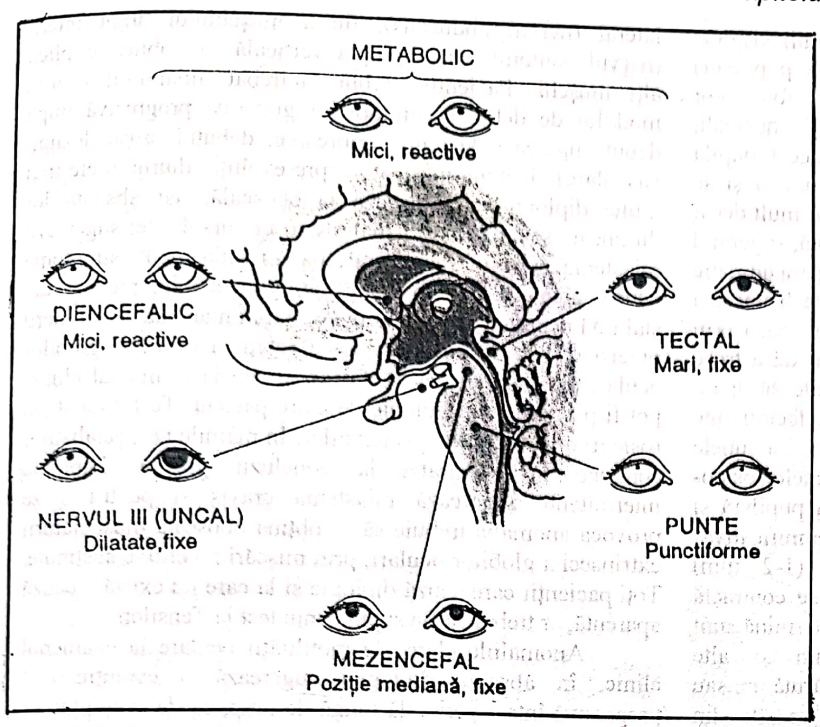


Figura 115-4

Răspunsul pupilar la pacienții comatoși. Schema arată anomalii ce rezultă din leziuni la diverse niveluri de-a lungul căii pupilare centrale. La pacienții cu encefalopatie metabolică, pupilele sunt mici și reactive; aspectul este același în leziunile diencefalice, cum ar fi acelea care apar odată cu hernierea precoce. Leziunile porțiunii superioare a trunchiului cerebral produc midriaza uni-sau bilaterală sau pupile fixate în poziție intermediară, în timp ce leziunile pontine dau pupile punctiforme.

sau mai puțin este rareori importantă (15% dintre indivizii normali au o astfel de anizocorie). Trebuie observată și dimensiunea fantelor palpebrale. Ptoza palpebrală asociată cu o pupilă miotică sugerează sindromul Horner; ptoza palpebrală cu pupila mare sugerează o paralizie parțială de nerv oculo-motor. Reactivitatea pupilei trebuie testată cu ajutorul unei surse de lumină puternică într-o încăpere relativ întunecată. Reactivitatea trebuie să fie rapidă și simetrică. Sursa de lumină este plimbată repede de la un ochi la altul. Dacă există midriaza la un ochi, în timp ce lumina este îndreptată către ea din cealaltă parte, trebuie suspectată o afectare a nervului optic la acest ochi. Reflexul de acomodare la distanță poate fi testat cerându-i pacientului prima dată să privească la distanță și apoi la degetul examinatorului, adus pe vârful nasului pacientului. Pupilele trebuie să se contracte simetric și rapid. Dimensiunea pupilară este determinată de un echilibru între fibrele simpatice și parasimpatice (nervul oculomotor) (Fig.115-4). În reflexul pupilar fotomotor calea aferentă este reprezentată de fibrele senzoriale cu originea la nivelul retinei care urmează calea nervului optic, chiasmei optice și tractului optic până în mezencefal, iar calea eferentă de fibrele parasimpatice care iau naștere din nucleul oculomotorului din mezencefal.

Când sunt lezate *fibrele simpatice* pupila este miotică (reflexul fotomotor este încă normal) și fanta palpebrală se îngustează deoarece pleoapa superioară coboară iar cea inferioară urcă (sindromul Horner). Totuși ochiul nu se închide, așa cum se întâmplă în leziunile nervului oculomotor. Fibrele vegetative destinate glandelor sudoripare pot fi și ele afectate conducând la anhidroza întregul corp dacă leziunea este între măduva spinării și ganglionul cervical superior, sau la nivelul părții mediale a frunții, dacă regiunea este situată deasupra ganglionului central superior.

Sindromul Horner poate fi cauzat de leziuni vasculare la nivelul hipotalamusului sau trunchiului cerebral, dar leziunile la acest nivel produc și alte semne neurologice care ajută la stabilirea localizării. Un sindrom Horner izolat poate fi primul semn al unui cancer pulmonar apical, sau poate apărea în tumori sau alte boli afectând artera carotidă. În anumite cazuri etiologia nu este depistată. Sindromul Horner este un semn valoros în stabilirea diagnosticului topografic, și el în sine nu necesită tratament, neafectând nici vederea și nici mobilitatea ochilor.

Leziunile fibrelor parasimpatice apar unilateral în orice leziune a nervului oculomotor, în special în cele compresive, cum ar fi tumorile sau anevrismele.
Hernierea creierului conduce la dilatație pupilară, dacă e comprimat direct nervul III, sau la pupile fixe, situate în poziție intermediară, atunci când e afectat mezencefalul.

TABELUL 115-13 Cauze frecvente de anomalii pupilare

Dimensiune		Reacția la lumină
Pupile miotice	**Pupile midriatice**	
Paralizia fibrelor simpatice	Paralizia fibrelor parasimpatice	Redusă sau absentă
Semnul Argyll Robertson	Pupila tonică Holmes-Adie	Areactivă
Hemoragia pontină	Irido-plegia posttraumatică	
Opiacee	Medicamente care termină dilatarea pupilei	
Pilocarpina	Supradozarea de glutetimidă	
	Moartea cerebrală	
	Intoxicația cu atropina sau scopolamina	
	Intoxicația cu amfetamine sau cocaina	
Vârsta înaintată	Copilărie	Reactive
Sindromul Horner	Anxietate	
	Anizocoria fiziologică	

Pupilele nu sunt întotdeauna egale ca dimensiune. Anizocoria esențială (diferența în dimensiune a pupilelor) menținută pe întreaga durată a vieții, cu reflex fotomotor normal apare la aproximativ 15% din indivizii normali. Pupila tonică a lui Adie este ceva mai mare decât pupila normală; ea se micșorează puțin sau deloc la lumină și se contractă lent în acomodare. Ea se micșorează mai mult decât normal atunci când este instilată pilocarpină diluată, sugerând faptul că pupila este denervată parasimpatic (hipersensibilitate de denervare). Afecțiunea poate fi uni sau bilaterală și când devine simptomatică se caracterizează prin întârzierea convergenței la încercarea pacientului de a trece de la vederea la distanță la cea de aproape. Poate să apară durere sau o senzație de orbire când pacienții afectați trec dintr-o cameră întunecată într-una luminoasă. La unele persoane tulburarea este asociată cu absența reflexelor osteotendinoase (*sindromul Adie*), dar nici tulburarea pupilară și nici cea a reflexelor nu cauzează o incapacitate semnificativă.

Pupilele Argyll Robertson sunt mici (1-2 mm) inegale, neregulate și areactive la lumina. Ele se contractă rapid în acomodare. Principalele cauze care le determină sunt sifilisul nervos, neuropatia diabetică, precum și alte neuropatii autonome. O midriază neexplicată, apărută uni sau bilateral, însoțită de încețoșarea vederii, poate rezulta din instilarea accidentală sau voluntară de midriatice, cum ar fi: scopolamina sau atropina. O asemenea anomalie este identificată atunci când pupila nu reușește să se contracte prompt la instilarea de pilocarpină 1%.

Leziunile căilor optice (arcul aferent al reflexului pupilar fotomotor) conduce la "răspuns pupilar paradoxal" în care este perturbată reacția directă la lumină (deoarece informația aferentă nu este transmisă nervului oculo-motor), dar reacția consensuală la lumina dirijată în celălalt ochi este normală, deoarece informația aferentă ajunge la ambii nervi oculo-motori. Răspunsul este cel mai bine văzut atunci când o lumină puternică este plimbată rapid de la ochiul normal la cel afectat; pupila contractată consensual la ochiul afectat se dilată atunci.

Motilitatea oculară

Definiții și examinare

Mișcările oculare se examinează mai întâi cerând pacientului să privească lateral, în sus și în jos și apoi să urmărească cu ochii lumina emisă de o lanternă în aceleași direcții. Absența mișcărilor voluntare asociată cu mișcări normale de urmărire cu privirea, sugerează o afectare supranucleară , de exemplu o paralizie supranucleară progresivă. Absența mișcărilor conjugate ale ochilor, fie la mișcările voluntare, fie la cele de urmărire sugerează și ele leziuni supranucleare. Mișcările neconjugate ale globilor oculari sugerează o leziune localizată în trunchiul cerebral sau periferic. Trebuie întrebat pacientul despre prezența diplopiei și trebuie căutat nistagmusul la privire în față, laterală și în sus. Nistagmusul epuizabil, la privirea extremă este de obicei fiziologic. Nistagmusul susținut, neasociat cu vertij este dat probabil de o leziune centrală.

Pacienții cu paralizii ale nervului oculomotor se plâng fie de o vedere neclară, "încețoșată" fie de diplopie francă. Diplopia orizontală implică fie disfuncția mușchiului drept lateral (nervul abducens), fie a mușchiului drept intern (nervul oculomotor). Diplopia verticală sau oblică implică alți mușchi. Pacientul trebuie întrebat amănunțit asupra modului de debut al diplopiei (agravarea progresivă după debut sugerează leziuni compresive; debutul brusc, leziuni vasculare). Trebuie întrebat despre evoluția diurnă (cele mai multe diplopii se agravează la oboseală, dar absența lor dimineața și prezența lor mai târziu în cursul zilei sugerează miastenia gravis). Trebuie stabilită și relația cu alte simptome neurologice. La un pacient care acuză diplopie trebuie stabilită poziția în care diplopia este mai marcată. Acest lucru precizează care mușchi sunt afectați. Deviațiile globilor oculari prea discrete ca să fie observate la examenul clinic, pot fi percepute ca diplopie de către pacient. Testul cu sticla roșie trebuie rezervat specialiștilor. În mâinile nespecialiștilor conduce mai degrabă la concluzii greșite. Diplopia intermitentă sugerează miastenia gravis și pentru a se provoca anomalia trebuie să se obțină oboseala musculaturii extrinseci a globilor oculari, prin mișcări repetitive susținute. Toți pacienții care acuză diplopie și la care nu există o cauză aparentă, ar trebui să fie supuși unui test la Tensilon.

Anomaliile clare ale motilității oculare la examenul clinic, în absența diplopiei sugerează o evoluție lent progresivă într-o perioadă lungă de timp, ca de exemplu cea din miopatiile oculare, în care pacientul ascunde diplopia. Diplopia monoculară este de obicei cauzată de o boală a cristalinului sau retinei și mai rar de boli psihice sau cerebrale. Mișcările oculare neconjugate pot rezulta în leziuni situate la diverse nivele ale nevraxului. Acestea includ anomalii în acțiunea exclusivă a mușchilor oculari (miopatii oculare) ale joncțiunii neuromusculare (miastenia gravis) ale nervilor oculomotori ale celor trei perechi de nuclei din trunchiul cerebral sau ale fasciculului longitudinal medial internuclear, care asigură mișcarea conjugată a globilor oculari. Termenul de strabism se referă la o deviație involuntară a ochilor de la poziția fiziologică. Strabismul neparalitic este dat de un dezechilibru intrinsec între tonusul mușchilor oculari și este de obicei congenital. Strabismul paralitic rezultă dintr-un defect de inervație al mușchilor oculari și implică o tulburare neuromusculară. Strabismul congenital poate fi compensat pe parcursul vieții , devenind manifest în condiții de oboseală, boli sistemice sau cu vârsta. Pacienții cu strabism congenital evită să privească cu un ochi pentru a preveni diplopia. Dacă apare precoce în copilărie, ochiul care nu este folosit dezvoltă o scădere permanentă a vederii (*ambliopie exanopsie*). Acest lucru nu se întâmplă dacă strabismul se dezvoltă mai târziu în timpul vieții.

Tulburările motilității oculare care rezultă din acțiunea anormală a mușchilor oculari sau din cauza defectelor de inervație periferică (ale nervilor cranieni III, IV, VI) sunt denumite paralizii ale mușchilor extrinseci ai globilor oculari. Anomaliile privirii conjugate sunt denumite paralizii oculogire (ale privirii) și sunt rezultatul afectării structurilor supranucleare.

Paraliziile mușchilor extrinseci ai globilor oculari

Nervul *abducens* (VI) inervează mușchiul drept lateral. Interesarea selectivă a nervului la orice nivel pe traiectul său, conduce la o limitare izolată a abducției la nivelul ochiului afectat. Dacă e interesat însuși nucleul, apare în plus o paralizie oculogiră (a privirii) de aceeași parte, ca rezultat al

afectării structurilor supranucleare din aceeași zonă. Nervul trohlear (IV) inervează mușchiul superior care rotește înăuntru și mișcă în jos globul ocular, atunci când acesta este deviat medial. Toți ceilalți mușchi, inclusiv mușchiul pupiloconstrictor și ridicător al pleoapei superioare sunt controlați de nervul oculomotor (III) . Afectările nervilor cranieni la nivelul trunchiului cerebral sunt aproape întotdeauna asociate cu alte semne neurologice și sunt frecvent cauzate de tulburări vasculare, tumori sau boli demielinizante. Nervii periferici pot fi afectați individual sau împreună în leziuni situate în orice punct al traiectului lor, de la locul lor de emergență din trunchiul cerebral, până la locul unde pătrund în mușchi. Nervii sunt cel mai bine separați la nivelul fosei posterioare și grupați strâns în sinusul cavernos și în fisura orbitală superioară. În conformitate cu această dispoziție, leziunile situate la nivelul sinusului cavernos produc de obicei unilateral multiple paralizii ale mușchilor extrinseci ai globilor oculari, în timp ce leziunile situate în fosa posterioară produc o singură disfuncție nervoasă (uneori bilaterală). Leziunile intrinseci ale nervului III (neuropatia diabetică, spre exemplu) respectă de obicei pupila, în timp ce leziunile compresive (tumori și anevrisme) afectează precoce pupila. Tabelul 115-14 prezintă principalele cauze de oftalmoplegie acută.

Paralizia mișcărilor conjugate

Mișcările conjugate ale globilor oculari sunt reglate de căile supranucleare care coboară de la cortexul cerebral și ajung prin fasciculul longitudinal medial în trunchiul cerebral. Bolile cerebrale care afectează un singur emisfer (hemoragii, infarcte sau tumori) determină paralizii acute ale privirii conjugate de partea opusă leziunii și adesea produc deviația globilor oculari de aceeași parte. Uneori, în special în hemoragiile situate profund în emisferul cerebral care afectează talamusul, ochii deviază în direcția opusă. Deviația globilor oculari poate fi frecvent abolită la stimulare vestibulară. Și este în general tranzitorie. Leziunile căilor situate în trunchiul cerebral, produc o paralizie mai persistentă a mișcărilor conjugate de aceeași parte, cu ochii deviați ușor spre partea contralaterală, în poziția de repaus. Această anomalie nu poate fi îndepărtată în mod obișnuit la stimularea vestibulară.

Leziunile fasciculului longitudinal medial (FLM) care conectează la nivelul trunchiului cerebral nucleii nervilor oculomotor și abducens, conduc la oftalmoplegia internucleară, în care axele globilor oculari pot fi paralele sau prezintă o ușoară deviație oblică în poziția de repaus și nu au o mișcare conjugată la privirea laterală (deviația oblică este rezultatul mai multor tipuri de leziuni afectând trunchiul cerebral și are o valoare nesemnificativă în localizarea leziunii afectând trunchiul cerebral). O caracteristică a oftalmoplegiei internucleare este aceea că la privire laterală către partea leziunii FLM, globul ocular de aceeași parte face abducție și nistagmus, pe când la cel contralateral, aducția este doar parțială sau absentă, datorită faptului că lipsesc impulsurile ascendente care trebuie să ajungă la nucleul nervului III, de partea opusă. Oftalmologia internucleară poate fi determinată de un infarct pe fondul unei boli a vaselor mici (lupusul eritematos sistemic), hipertensiune arterială sau de o boală demielinizantă. Oftalmoplegia internucleară bilaterală apare cel mai adesea în scleroza multiplă.

TABELUL 115-14 Cauze majore ale oftalmoplegiei acute (<48 h)

Condiții etiologice	Particularități diagnostice
Bilaterale	
Botulism	Mâncare contaminată, gătitul la altitudine; pupilele sunt afectate
Miastenia gravis	Grad variabil al paraliziei; răspunde la clorura de edrophoniu (Tensilon) IV
Encefalopatia Wernicke	Deficiențe nutriționale; răspunde la tiamina IV
Polineuropatia acută craniană	Infecție respiratorie în antecedente; proteine crescute în LCR
Accidente vasculare de trunchi	Alte semne de trunchi
Unilaterale	
Carotidă - posterior	Nervul III , afectare pupilară, anevrism comunicant
Diabetică - idiopatică	Nervul III sau VI, fără afectare a pupilelor
Miastenia gravis	Ca mai sus
Accidentul vascular de trunchi	Ca mai sus

IV = intravenos; LCR = lichid cefalorahidian

AUZUL ȘI TULBURĂRILE DE AUZ

Semiologia disfuncțiilor auditive

Testarea clinică a auzului se face cerând pacientului să asculte ticăitul unui ceas de mână sau foșnetul produs de frecare degetelor, la câțiva centimetri de pavilionul urechii. Examinatorul poate folosi auzul său ca standard. Dacă auzul este diminuat, trebuie făcut testul Weber. Lateralizarea de partea urechii bolnave sugerează o hipoacuzie de transmisie, iar cea de partea sănătoasă arată o afectare neurosenzorială. O evaluare amănunțită necesită audiometrie. Două simptome reflectă afectarea analizatorului auditiv. Primul este scăderea auzului, uneori asociată cu modificări ale tonalității sunetului (iplacusis) precum și cu o scădere în intensitate a sunetului. Al doilea este tinitusul, un sunet auzit în ureche sau în cap și care nu provine din mediul exterior. Surditatea poate fi: de transmisie (afecțiuni ale urechii externe și medii), neurosenzorială (cohlea și nervul auditiv), sau centrală (leziunea este localizată la nivelul trunchiului cerebral sau emisferelor cerebrale). Figura 115-5 cuprinde un algoritm pentru diagnosticul cauzelor inaparente ale surdității.

Surditatea de transmisie este caracterizată prin pierderea egală a auzului pentru toate frecvențele și printr-o bună conservare a discriminării vocii umane, odată ce pragul de audibilitate a fost depășit. Adesea apare senzația de înfundare a urechii. Transmisia osoasă o depășește pe cea aeriană și dacă surditatea e unilaterală, la testul Weber (diapazonul situat la nivelul vertexului) apare lateralizarea de partea urechii afectate. Persoanele cu surditate neurosenzorială percep în mod caracteristic sunetele de frecvență joasă mai bine decât cele de frecvență înaltă. Adesea ei întâmpină dificultăți la perceperea vocii suprapusă pe zgomotul de fond; creșteri ușoare ale intensității sunetului pot cauza disconfort (fenomenul de recrutare). Transmisia

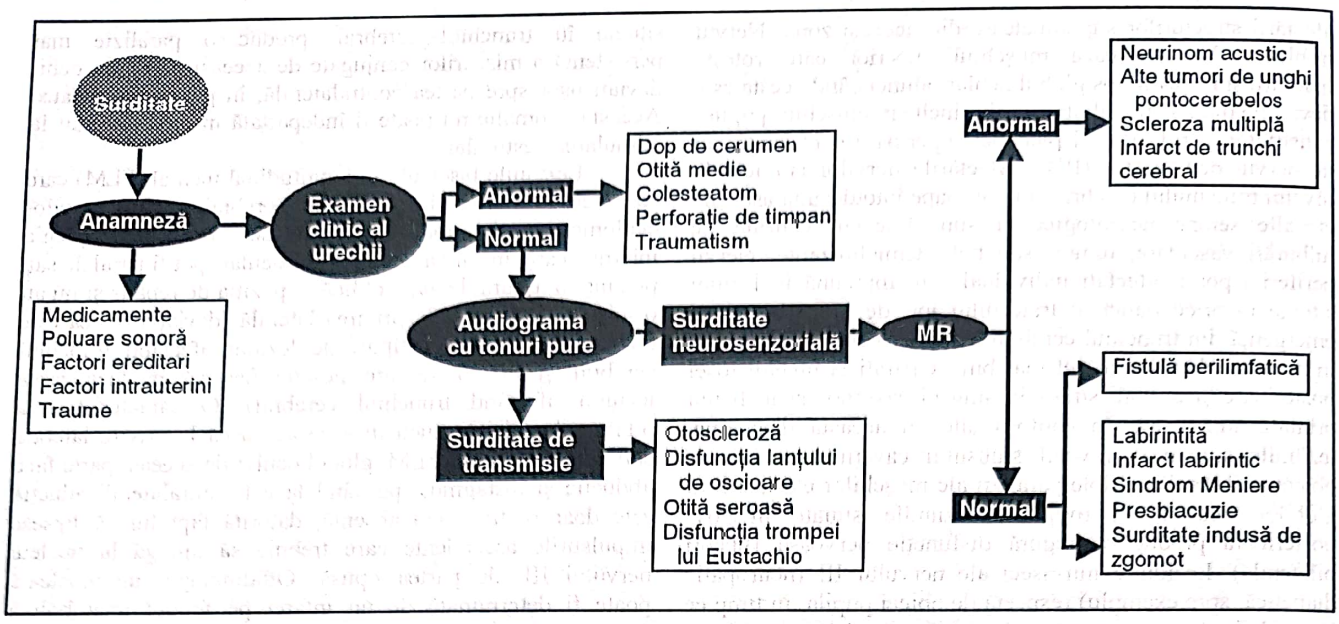


Figura 115-5
Evaluarea (unilaterală și bilaterală). MR=rezonanța magnetică.

aeriană o depășește pe cea osoasă, și la testul Weber apare lateralizarea de partea urechii sănătoase. În surditatea din bolile cohleei (de obicei datorată distrucției selective a celulelor receptoare auditive) diplacusisul și fenomenul de recrutare sonoră sunt frecvente. Surditatea de cauză centrală este rară și implică leziuni bilaterale ale unor structuri cum ar fi: colicului cvadrigemeni inferiori, corpii geniculați mediali sau lobii temporali. În cazul distrugerii ariilor senzoriale primare (girusul Heschl) auzul este diminuat sau absent chiar și pentru tonalități pure. Afectarea ariilor auditive de asociație dă posibilitatea menținerii capacității de a auzi sunete fără însă a le înțelege semnificația.

Cauze de surditate

Surditatea de transmisie apare în anomalii ale urechii externe și medii și poate ridica pragul auditiv dar nu peste 60 dB, deoarece transmisia osoasă este intactă. La otoscopie se poate evidenția obstrucția meatului auditiv extern printr-*un dop de cerumen*, o infecție a canalului sau cauze similare. Prezența *lichidului în urechea medie*, ca rezultat al unei infecții (otita medie) reduce mișcarea oscioarelor către fereastra ovală. Dacă otoscopia este negativă, atunci este probabil vorba despre *otoscleroză*, un proces în care ligamentul inelar care menține scărița pe fereastra ovală este hipertrofiat sau calcifiat. Tinitusul cronic apare uneori în stadiile precoce ale bolii, care reduce transmisia osoasă de-a lungul lanțului de oscioare, via fereastra ovală la membrana bazilară cohleară.

Surditatea neurosenzorială de cauză genetică, poate fi prezentă la naștere sau se poate dezvolta la vârsta adultă. Diagnosticul de *surditate ereditară* se bazează pe descoperirea la anamneză a unor antecedente heredo-colaterale pozitive.

Surditatea acută unilaterală are de obicei la bază o leziune cohleară. Infecțiile virale sau bacteriene ale labirintului, traumatismele cranio-cerebrale însoțite de fracturi sau hemoragii la nivelul cohleei ori ocluzia vasculară a ramurilor terminale ale arterei cerebeloase antero-inferioare, pot leza cohleea și celulele receptoare auditive. Surditatea unilaterală instalată brusc, adesea asociată cu vertij și tinitus, poate rezulta dintr-o fistulă perilimfatică. Asemenea fistule pot fi congenitale, pot fi consecința unor intervenții chirurgicale pe scăriță, sau pot rezulta dintr-un traumatism de severitate variabilă care afectează urechea internă.

Medicamentele pot determina instalarea bruscă a surdității bilaterale. Salicilații, furosemidul și acidul etacrinic, pot cauza tinitus intens și surditate tranzitorie când sunt administrate în doze mari. Antibioticele aminoglicozidice pot distruge celulele receptoare auditive direct proporțional cu nivelul concentrațiilor lor serice, determinând surditate permanentă. Unii agenți citostatici, în special cisplatinul pot produce efecte similare. Surditatea cohleară subacută cu caracter recurent, se produce în *sindromul Meniere*, o condiție asociată cu surditate fluctuantă, tinitus, episoade recurente de vertij acut și deseori sever și o senzație de înfundare sau presiune în urechi. Hipertensiunea endolimfatică recurentă (hidropos) e considerată a fi cauza acestor episoade. Substratul patologic îl constituie dilatarea sacului endolimfatic și atrofia celulelor receptoare auditive. Surditatea este discretă și reversibilă în stadiile precoce, însă ulterior devine permanentă. Ceea ce rămâne din auz este caracterizat prin *diplacusis* (o tonalitate diferită a sunetului auzită în urechea afectată) și prin fenomenul de recrutare sonoră (sunetele slabe nu sunt auzite, însă sunetele puternice sunt auzite la fel sau chiar amplificate, comparativ cu urechea sănătoasă). Afecțiunea este de obicei unilaterală. Când apare bilateral (mai puțin de 20% din cazuri) începe întâi la o ureche și apoi apare și la cealaltă.

Surditatea instalată progresiv cu vârsta și anume *presbiacuzia* reflectă o deteriorare a sistemului receptor cohlear, cu degenerescența celulelor receptoare auditive, în

special la bază. Drept urmare, tonurile înalte sunt pierdute precoce, o modificare similară cu cea din surditatea produsă de poluarea sonoră (industrie, armată, muzica stridentă). Surditatea unilaterală care debutează și progresează insidios este caracteristică tumorilor benigne de unghi pontocerebelos (neurinom de acustic); un examen RMN precizează de obicei diagnosticul.

Tratamentul surdității

Cel mai bun tratament este cel profilactic. Depistarea precoce a surdității induse de zgomot sau medicamente, cu îndepărtarea agentului etiologic permite adesea conservarea auzului. Otoscleroza poate beneficia adesea de tratament chirurgical; închiderea unei fistule perilimfatice poate îmbunătăți auzul. Aparatele auditive sunt folositoare pacienților cu surditate de transmisie, însă unele aparate mai noi pot fi de ajutor și pacienților cu disfuncții cohleare sau alte anomalii neurosenzoriale.

Tinitusul

Tinitusul este un termen aplicat în mod general sunetelor exterioare auzite în una sau ambele urechi. Cele mai multe cazuri de tinitus sunt cronice, neavând nici o importanță patologică, și pot fi rezolvate prin încurajările medicului și distragerea atenției pacientului de la simptom. În tabelul 115-15 sunt descrise cauzele posibile ale tinitusului recent instalat. Tinitusul este fie *obiectiv* (de exemplu pacientul aude un sunet real, sunet ce poate fi auzit de către examinator cu stetoscopul) fie *subiectiv*, atunci când sunetul rezultă dintr-o descărcare anormală a impulsurilor în sistemul auditiv și care nu poate să fie auzit de examinator. Multe din cazurile de tinitus obiectiv au o etiologie benignă, dar ele pot fi și un semn precoce de hipertensiune intracraniană. Un astfel de tinitus, care dispare la presiunea pe vena jugulară rezultă probabil datorită fluxului sanguin turbulent din structurile venoase de la baza gâtului.

Tinitusul subiectiv poate apărea oriunde în sistemul auditiv. Un sunet metalic, de tonalitate mai degrabă înaltă, slab ca intensitate poate fi remarcat de aproape oricine, atunci când își concentrează atenția la sunete ce se aud într-o cameră liniștită. Tinitusul persistent, intens, însoțit de surditate confirmată pe audiogramă se asociază cu o hipoacuzie , fie de transmisie, fie de tip neuro-senzorial.

TABELUL 115-15 Principalele cauze de tinitus permanent

Obiective	Subiective
Sunete normale produse de articulații sau mușchi	Cele mai multe sunt normale
Trompa lui Eustachio patentă (sincronizată cu respirația)	Medicamente: chinină, chinidină, salicilați, indometacin, mai rar altele
Legate de puls: malformații vasculare (foarte rar în tumori intracraniene sau în hipertensiunea intracraniană)	Sindrom Meniere: tinitus deseori intens, poate avea caracter de uruitură sau dangăt
Continue: murmur venos	Otoscleroza: uruitură, șuierat

Tinitusul asociat otosclerozei tinde să aibă un caracter de uruitură sau de șuierat. Cel asociat sindromului Meniere constă adesea din sunete variabile ca intensitate, durată sau caracter, uneori sub forma de uruitură sau dangăt. Tinitusul din alte leziuni cohleare sau ale nervului auditiv tinde să fie de tonalitate mai înaltă și cu caracter răsunător.

Tratament

Dacă boala de bază care a determinat tinitusul obiectiv poate fi corectată este posibil ca acestea să dispară. Plasarea unor dopuri de protecție în urechi reușește uneori să asigure confortul pacientului și o mai bună funcționare a acestora.

AMEȚEALA ȘI VERTIJUL

Simptome și semne

Amețeala

Prin amețeală înțelegem o mulțime de senzații interne, dintre care vertijul labirinto-vestibular este probabil cel mai ușor de descris, dar de departe cel mai puțin frecvent în acuzele bolnavului (tabelul 115-16). Senzația de vertij adecvată este de obicei clară: senzația de rotire, fie a pacientului, fie a mediului înconjurător într-o anumită direcție, care poate dura câteva secunde, sau, în cazul unei intensități mai mici, câteva minute sau mai mult. Dimpotrivă, cele mai multe amețeli nu au o cauză vestibulară și constau în senzații de "zăpăceală" sau de "plutire", o senzație de pierdere a echilibrului de scurtă durată, la ridicarea bruscă de pe scaun sau din poziție culcată, o stare de leșin sau senzația de nesiguranță la mers. Amețeala cu aceste caractere apare adesea ca un răspuns somatoform în cazurile ușoare de gripă, în lucrul prelungit peste program, când privim în gol de pe terasa unei clădiri înalte, în episoadele de anxietate și cele de depresie psihică. Episoadele de hiperventilație însoțesc uneori crizele de amețeli la persoanele anxioase. Pacienții cu tulburări somatoforme și cu sindromul oboselii cronice, acuză adesea senzația de amețeală cronică, care rămâne refractară la orice tratament medicamentos cît și la îndemnurile de schimbare a stilului de viață. Doze mici de benzodiazepine sau de inhibitori ai recaptării serotoninei, cum ar fi fluoxetinul, sunt mult folosite de bolnavi, fără însă a se putea prevedea beneficiile terapeutice. Mulți pacienți își

TABELUL 115-16 Diagnosticul diferențial al tipurilor de amețeală, în ordinea aproximativă a frecvenței

1. Anxietate – hiperventilație
2. Senzație de "zăpăceală" sau "leșin"
3. Oboseală trecătoare sau boli intercurente
4. Vertij
   - Benign pozițional
   - Patologic (afecțiuni ale labirintului, nervului VIII, trunchi cerebral)
5. Diplopie sau alte anomalii de vedere primară
6. Ataxie
   - Disfuncție cerebeloasă
   - Pierderea sensibilității proprioceptive
7. Episoade disociative
8. Crize epileptice parțiale complexe

îmbunătățesc starea după încurajările medicului și administrarea unuia din medicamentele de mai sus, dar rezolvarea situației este uneori dificilă în cazurile cronice nevertiginoase.

Patogenia vertijului

Sistemul vestibular, a cărui activitate este fin reglată, este alcătuit din canalele circulare ale aparatului otolitic situate în urechea internă, precum și din conexiunile lor centrale.Orice dezechilibru aferențe-eferențe între organele vestibulare terminale, situate bilateral sau ariile lor de recepție primară, care nu este cauzat de mișcări reale ale capului și gâtului, produce o neconcordanță între stimularea vestibulară și cea transmisă altor organe de simț (în special globii oculari și organele proprioceptive). Rezultatul este o senzație iluzorie de mișcare în spațiu, denumită vertij. Vertijul este singurul simptom direct al unei afectări vestibulare, dar din cauză că sistemul vestibular influențează alte sisteme neurale, vertijul se poate asocia cu tulburări vegetative (greață, vărsături, diaforeză) tulburări motorii (ataxie, cădere) sau manifestări oculare (oscilopsia – o senzație vizuală de rotire a mediului). Semnul clinic al afectării sistemului vestibular este nistagmusul, o mișcare ritmică oscilantă a globilor oculari. Pacienții suferind de nistagmus și vertij au o anomalie fiziologică sau patologică a sistemului labirintic vestibular. Așa cum s-a menționat deja, mulți pacienți sunt incapabili să facă distincție între vertij și senzația de "zăpăceală" sau alte tipuri de ameteală, iar medicul trebuie mai întâi să stabilească dacă acuzele pacientului constituie sau nu un vertij adevărat.

Nistagmusul reflectă un dezechilibru în rețeaua neuronală complexă de la nivelul căilor optice aferentelor proprioceptive labirintice, de la mușchii gâtului, de la nivelul nucleilor vestibulari și cerebeloși, formațiunii reticulate pontine și nucleilor nervilor oculomotori. Nistagmusul sub forma de zguduitură, smucitură (*jerk-nistagmus*) este alcătuit dintr-o secusă lentă în direcția opusă față de situarea obiectului, urmată de o secusă rapidă îndreptată către țintă. Secusa rapidă definește direcția nistagmusului. Nistagmusul benign, cu caracter de smucitură, se produce la privirea laterală extremă, fiind un semn care apare frecvent, dar fără a avea o semnificație patologică. Atunci când nistagmusul declanșat la privire bidirecțională este marcat sau constă atât din mișcări în planul orizontal, cât și în plan vertical în aceeași măsură, cauza cea mai frecventă este excesul de sedative sau ingestia de medicamente anticonvulsivante. Nistagmusul susținut la privirea laterală, asociat cu componente orizontale și rotatorii, inhibat de fixația privirii, sugerează o leziune periferică, în timp ce nistagmusul vertical, în special cel neinhibat de fixația privirii, sugerează o leziune centrală. *Nistagmusul pendular* este lent, grosolan și cu mișcări de aceeași amplitudine în ambele direcții. Este de obicei de origine congenitală sau se dezvoltă după naștere ca rezultat al unei perturbări severe a vederii, dar poate fi uneori un simptom de afecțiuni localizate în cerebel sau trunchiul cerebral. Câteva forme neobișnuite de nistagmus au valoare în localizarea leziunii neurologice. Nistagmusul disociat (inegal la cei doi ochi) implică o leziune de trunchi cerebral. *Nistagmusul periodic alternant* constă dintr-un nistagmus orizontal cu caracter de smucitură care își schimbă direcția în mod periodic. A fost asociat cu afecțiuni variate situate în fosa posterioară, în special cele care implică regiunea joncțiunii cranio-cervicale. *Nistagmusul care bate în jos* produce deviații tonice în jos ale globilor oculari, la poziția de repaus; adesea acestea reflectă o anomalie cranio-cervicală, cum ar fi malformația Arnold-Chiari, dar poate apărea și în leziuni situate în parenchim, cum ar fi cele din scleroza multiplă. Unele persoane normale au capacitatea de a induce *nistagmus voluntar* care este extrem de rapid, apare în episoade scurte de 10-15 secunde, este în prezent la privirea extremă și poate fi inegal la cei doi ochi.

O altă anomalie a mișcărilor conjugate ale globilor oculari este *flutter-ul ocular*, care constă din oscilații în plan orizontal intermitente și de scurtă durată, apărute în poziția de repaus a privirii. *Miocloniile oculare* constau din oscilații continue, ritmice și pendulare cel mai adesea verticale, cu o rată de 2 până la 5 bătăi pe secundă. Adesea însoțesc miocloniile palatine, și au o patogenie similară. *Opsoclonusul* constă din mișcări oculare sacadate, repetitive, rapide, haotice și conjugate (aspect de "ochi care dansează"). Aceste tulburări reflectă o disfuncție cerebeloasă sau de trunchi cerebral și de asemenea poate apărea ca efect tardiv al unui neoplasm sistemic, în special neuroblastomul, la copii. *Dismetria oculară* constă din mișcări conjugate ale globulilor oculari, de amplitudine prea mare sau prea mică, în schimbul schimbărilor rapide de direcție a privirii. Fenomenul reflectă disfuncții cerebeloase.

TABELUL 115-17 Modele frecvente de nistagmus și semnificația lor

Nistagmusul cu caracter de smucitură (îndepărtare lentă de la țintă, smucitură rapidă de întoarcere)
Nistagmusul cu caracter de smucitură, orizontal sau vertical, egal, de amplitudine mare și bidirecțional
Nistagmus orizontal sau rotator: medicația sedativă sau anticonvulsivantă
Nistagmusul persistent, orizontal sau rotator, inhibat de fixația privirii: tulburare periferică
Nistagmus vertical neinhibat: leziune de trunchi cerebral
Nistagmus disociat între cei doi ochi: leziune de trunchi cerebral
Nistagmusul care bate în jos: disfuncție pontomedulară joasă (malformația Arnold-Chiari, tumora cerebeloasă, scleroza multiplă, oscilația oculară în plan vertical, mișcări conjugate rapide grosolane, cu bătaie în jos, cu întoarcere lentă la poziția orizontală): leziuni pontine severe sau encefalopatie-anoxică.

Teste de laborator ale funcției vestibulare

Testele calorice efectuate la patul bolnavului induc vertij. La pacientul aflat în decubit dorsal cu capul ridicat la aproximativ 30°, se irigă conductul auditiv extern cu apă la o temperatură cu 7°C mai mare sau mai mică decât temperatura normală a corpului. În condiții normale apa rece produce nistagmus care bate în direcția opusă locului stimulării (din cauza inhibiției canalului semicircular orizontal), iar apa caldă induce un nistagmus care bate de partea urechii irigate (deoarece este stimulat canalul semicircular). Un pacient suficient de orientat, suferind de un vertij labirintic, poate preciza adesea care stimulare produce simptomele, contribuind astfel la localizarea leziunii.

Absența răspunsului la proba calorică de o parte sugerează o insuficientă a labirintului ipsilateral. Din cauză

că cele mai multe cazuri de nistagmus periferic sunt parțial inhibate de fixația privirii, când ochii sunt deschiși, evaluarea cantitativă de finețe poate necesita *electronistagmografie* – o înregistrare electrică a mișcărilor oculare cu ochii închiși.

Cauze de vertij

Vertijul poate fi fie fiziologic, fie patologic. *Nistagmusul psihologic* apare atunci când la stimularea externă apare o neconcordanță între sistemele vestibular, vizual și somato-senzoriale. Exemple obișnuite de vertij fiziologic sunt răul de mișcare, răul de înălțime (senzația care apare când privim în jos de la mare înălțime) și vertijul vizual (senzația resimțită uneori la privirea unor imagini în mișcare sau al unui montagne-russe) sau în cazul altor mișcări violente. În aproape toate cazurile diagnosticul reiese din anamneză. O excepție poate fi vertijul care apare la extensia capului, o senzație de vertij sau de dezechilibru postural indus de extensia maximă a capului în ortostatism (vertijul zugravilor de tavane) sau la pacienții mai în vârstă, de extensia forțată a capului la spălarea părului. Simptomele se datorează în principal stimulării proprioceptive puternice a nucleilor vestibulari de către mușchii gâtului, dar insuficiența vasculară în teritoriul arterelor vestibulare poate juca și ea un rol. *Răul de mișcare* care se produce atunci când o persoană călătorește într-un vehicul în mișcare, este adesea exacerbat de statul într-un spațiu închis, sau de citit, dând sistemului vizual indicația greșită că mediul este static. Simptomul poate fi ameliorat la privirea mediului înconjurător în mișcare. *Răul de înălțime* este provocat de o neconcordanță între senzația normală de balans a corpului și absența percepției sale vizuale, care poate fi adesea ameliorat fie prin așezarea bolnavului pe scaun, fie prin fixarea cu privirea a unui obiect static din apropiere.

Vertijul patologic apare în mod obișnuit în cazul afectărilor sistemului vestibular, și mai rar poate fi produs de tulburări vizuale sau somato-senzoriale. Vertijul vestibular poate fi produs de boli ale aparatului vestibular periferic sau central (Tabelul 115-18). În general vertijul periferic este mai intens, se asociază mai frecvent cu surditate și tinitus și adesea produce greață și vomă. Nistagmusul asociat cu vertij periferic este frecvent inhibat de fixația privirii. Vertijul central este mai puțin sever, mai persistent și, adesea asociat cu alte semne de afectare SNC. Nistagmusul din vertijul central nu este inhibat de fixația privirii și adesea este disproporționat de marcat în raport cu gradul vertijului. Figura 115-6 ilustrează algoritmul diagnostic al pacientului cu vertij.

TABELUL 115-18 Cauze de vertij vestibular sau de dezechilibru

Cauze periferice	Cauze centrale
Vestibulopatia periferică	Ischemie de trunchi cerebral
Labirintita și/sau neuronita vestibulară*	Tumori de unghi pontocerebelos
Vestibulopatie periferică acută și recurentă	Boli demielinizante
Vertijul pozițional benign*	Neuropatia cranială
Sindromul Meniere*	Tulburări epileptice (rare)
Medicamente vestibulo-toxice	Ataxia heredo-familială
Boala focal-labirintină a nervului cranial III	Degenerescența spino-cerebeloasă
Traumatisme	Ataxia Friedreich
Cancer	Atrofia olivo-ponto-cerebeloasă
Infecții	Alte cauze centrale
Otoscleroza	Tumori de trunchi cerebral
Fistula perilimfatică	Degenerescența cerebeloasă
	Sindroame paraneoplazice

*Cauze obișnuite de vertij acut sever

Vertijul pozițional benign este o tulburare obișnuită pentru vârsta medie și înaintată, răspunzătoare de simptomatologia a cel puțin jumătate din pacienții cu vertij real. Mai puțin obișnuit, pacientul poate prezenta simptome similare când se întoarce brusc, în poziția ortostatică sau în timpul mersului. În mod obișnuit simptomele sunt mai accentuate când pacientul stă culcat pe partea urechii afectate. Vertijul apare după o perioadă de latență de câteva secunde de la schimbarea poziției, este sever, brusc și adesea înspăimântător pentru bolnav și poate fi însoțit de greață și vomă. Pacientul relatează de obicei că vertijul încetează atunci când schimbă poziția care l-a cauzat, dar în cazul în care rămâne în aceeași poziție nu durează mai mult de un minut. Nu este cunoscută fiziopatologia acestei tulburări. Unii autori au presupus că depozite de otoliți (cupro-litiaza) pot intra în canalul semicircular posterior și stimula artificial în direcția de mișcare caracteristică. Uneori simptomele și nistagmusul pot fi provocate prin așezarea pacienților în poziție verticală pe masa de examinare, trecându-se apoi brusc la clinostatism. Boala durează de obicei câteva săptămâni și apoi se remite, dar poate să și recidiveze. Dacă pacientul prezintă istoricul clasic al bolii și particularitățile examenului fizic, nu mai sunt necesare investigații ulterioare. Dacă istoricul sau semnele fizice sunt atipice, condiția trebuie diferențiată de alte cauze de vertij și nistagmus cum ar fi tumorile sau infarctul de fosă posterioară. Vertijul pozițional benign tipic este rar asociat cu asemenea condiții. Tratamentul preventiv pentru majoritatea pacienților constă în încurajări, alături de o serie de exerciții pregătitoare în care pacienții sunt învățați să reproducă repetitiv mișcările bruște ale capului de zece-douăzeci de ori în fiecare dimineață și seară.

Vestibulopatia periferică

Această tulburare numită de asemenea *labirintita acută* sau *neuronita vestibulară* se poate produce într-un singur acces sau poate recidiva repetat peste luni sau ani. Vertijul este acut și uneori atât de sever încât pacienții sunt incapabili să stea jos sau în picioare fără să vomite sau să prezinte ataxie. Ei preferă să stea absolut nemișcați în pat, culcați de partea urechii afectate. Atacurile apar uneori după o infecție respiratorie. Nistagmusul este invariabil prezent, de obicei orizontal sau rotator și bate în direcție opusă labirintului afectat. Simptoamele severe se ameliorează de obicei substanțial în 48 sau 72 de ore, permițând pacientului să fie în picioare și să se deplaseze. Totuși mulți pacienți afirmă că un vertij ușor sau greață, declanșate de mișcările bruște ale capului, pot apărea timp de săptămâni sau luni după episodul acut. Deși tulburarea este numită *labirintita acută* sugerând o infecție virală a labirintului, studiul potențialelor evocate EMG sugerează faptul că la mulți pacienți se asociază tulburări ale nervului VIII sau ale trunchiului cerebral. Această boală induce un disconfort considerabil dar poate

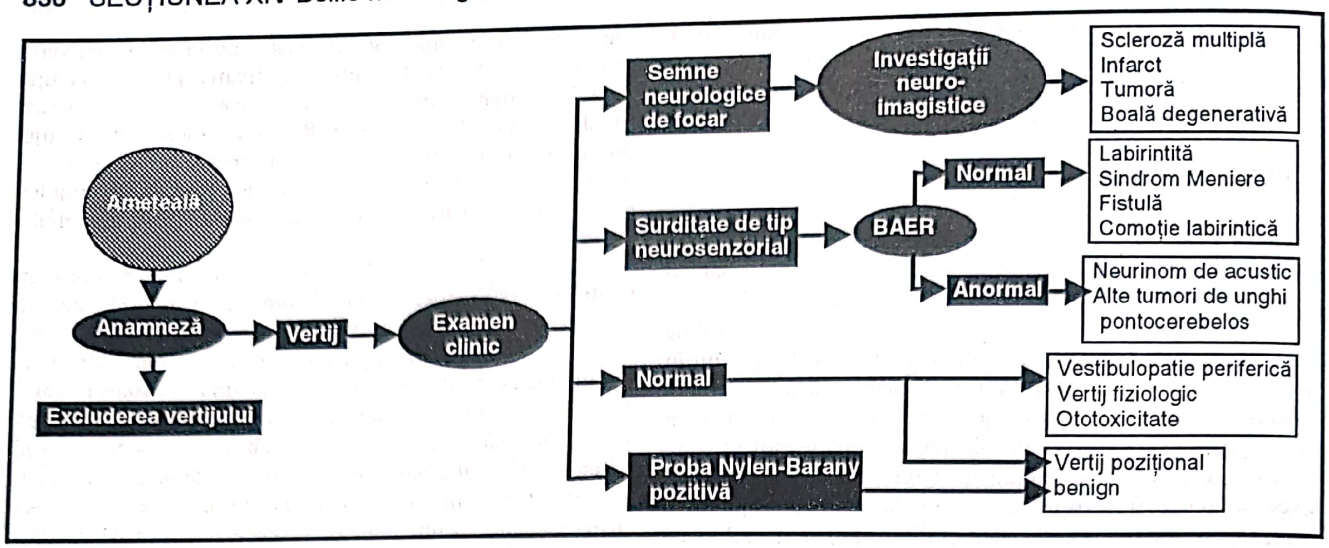


Figura 115-6

Evaluarea unui pacient cu vertij. BAER=studiul potențialelor evocate auditive de trunchi cerebral.

dispărea spontan în câteva zile sau o săptămână.

Fistulele labirintice au fost incriminate în producerea unui vertij episodic. Demonstrarea prezenței fistulei de către un otolaringolog cu experiență trebuie să stabilească diagnosticul. Unii autori au sugerat că vertijul acut ar putea rezulta din compresiunea nervului vestibular de către vasele sanguine din fosa posterioară într-un mod asemănător cu nevralgia de trigemen. Alte cauze periferice de vertij includ sindromul Meniere și consumul de medicamente vestibulotoxice, multe dintre ele fiind și ototoxice. Vertijul poate fi un simptom în plus la pacienții suferind de *surditate brusc instalată*. Patogenia acestei tulburări este necunoscută, dar în unele cazuri s-ar putea să fie vorba de un mecanism vascular iar în alte cazuri să fie vorba de infecții virale. Infecțiile bacteriene ale labirintului și uneori otita medie pot determina vertij. De asemenea, pot cauza vertij anomaliile de tip degenerativ și genetic ale sistemului labirintic. Vertijul cervical este un termen folosit pentru a descrie senzațiile de dezechilibru asociate cu mișcările capului, relatate de unii pacienți cu spondiloză cervicală. Tulburarea este cauzată probabil de descărcări aferente disproporționate de la mușchii cervicali la aparatul vestibular. O contractură acută a gâtului poate fi ocazional asociată cu vertij; injectarea de anestezice locale într-o parte a gâtului poate produce vertij și ataxie printr-o lipsă asemănătoare de descărcări aferente corespunzătoare.

Vertijul central

Cauzele centrale de vertij mai puțin frecvente decât cauzele periferice, produc un vertij mai puțin sever decât cel rezultat din leziunile periferice, neînsoțit de surditate sau tinitus, însă asociat cu semne neurologice de trunchi cerebral sau disfuncție cerebeloasă.

Bolile cerebro-vasculare

Dacă ischemia, infarctul sau hemoragia afectează trunchiul cerebral sau cerebelul, apare relativ frecvent un vertij însoțit de greață și vărsături. Cefaleea occipitală, la fel ca și nistagmusul și alte semne neurologice, sugerând disfuncție de trunchi cerebral sau cerebel, însoțește de obicei vertijul. Rar, vertijul (nepozițional) este singurul simptom de atac ischemic tranzitor al trunchiului cerebral; mulți pacienți suferind de asemenea atacuri asociază și cefalee, diplopie, parestezii faciale sau în restul corpului, precum și ataxie.

Tumorile de unghi pontocerebelos

Multe tumori dezvoltate în unghiul pontocerebelos (neurinomul de acustic, meningiomul) cresc lent permițând acomodarea sistemului vestibular. Din acest motiv ele produc de obicei mai degrabă senzații de dezechilibru, decât un vertij acut. Frecvent, asemenea neoplazii determină tinitus, surditate și o senzație că persoana este trasă sau împinsă de o parte în timpul mersului. Uneori un vertij episodic sau un vertij pozițional anunță prezența tumorii de unghi pontocerebelos. Teoretic, toți pacienții afectați prezintă surditate retrocohleară și răspunsuri la proba calorică scăzute sau absente de partea afectată. Examenele CT sau RMN centrate pe osul temporal și fosa posterioară depistează de obicei tumora.

Bolile demielinizante

Vertijul acut poate fi primul simptom al sclerozei multiple, deși numai un mic procent de pacienți tineri cu vertij acut vor dezvolta scleroza multiplă. Vertijul poate fi de asemenea și un simptom de encefalomielita parainfecțioasă sau mai rar de polinevrită craniană parainfecțioasă de tip Guillain-Barré. În aceste exemple, semnele neurologice de însoțire stabilesc diagnosticul.

Neuropatiile craniene

O diversitate de boli acute sau subacute ce afectează nervul VIII poate produce vertij ca simptom precoce sau simptom unic, cea mai obișnuită fiind herpesul zoster. Sindromul Ramsay Hunt (herpesul ganglionului geniculat) se caracterizează prin surditate și vertij, asociate variabil cu

paralizie facială şi uneori otalgie. Veziculele herpetice tipice, care pot apărea după instalarea semnelor neurologice sunt prezente în conductul auditiv extern şi uneori la nivelul palatului. Nu este sigur dacă herpesul zoster este responsabil pentru apariţia vertijului în absenţa sindromului ca atare. Meningita granulomatoasă sau metastazele leptomeningeale precum şi vasculitele sistemice sau cerebrale pot afecta nervul VIII, producând vertij, ca simptom precoce. În aceste afecţiuni examenul lichidului cefalorahidian sugerează de obicei diagnosticul.

Tulburările de tip convulsiv

Pacienţii suferind de epilepsie a lobului temporal acuză uneori vertij ca aură. Totuşi, în absenţa altor semne sau simptome neurologice, vertijul nu este niciodată cauzat de epilepsie sau de alte boli ale emisferelor cerebrale.

Alte cauze centrale

Multe leziuni structurale ale trunchiului cerebral sau cerebelului, în special cele cu debut rapid, pot cauza vertij. În câteva situaţii vertijul poate fi simptomul iniţial în degenerescenţa paraneoplazică a trunchiului cerebral. La fel ca şi în cazul tumorilor de trunchi cerebral, bolilor degenerative cerebeloase sau altor boli organice ale trunchiului cerebral şi fosei posterioare există de obicei şi alte simptome neurologice, aproape întotdeauna incluzând semne de disfuncţie de trunchi cerebral sau cerebel, în asociere cu vertijul şi nistagmusul.

Tratament

Cel mai bun tratament pentru vertijul simptomatic este vindecarea bolii de bază. Totuşi în multe cazuri acest lucru nu este posibil şi trebuie să ne limităm la un tratament simptomatic. În vertijul acut, cum este cel care apare în labirintită, se indică repausul la pat. Pot fi utile medicamentele vestibulo-sedative, cum ar fi meclizinul sau diazepamul. Supozitoarele cu proclorperazin (emetiral) pot fi folosite pentru a contracara voma. Medicamentele simptomatice, cum ar fi meclizinul pot fi utile uneori în tulburările vertiginoase cronice. Scopolamina în doze de 0,4–0,8 mg împreună cu methilphenidate în doze de 5 mg oral , poate uşura vertijul şi în special răul de mişcare. Administrarea transdermică de scopolamină sub formă de plasture plasat în spatele urechii s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea răului de mişcare pentru o perioadă de până la 72 de ore. Dacă mişcarea capului sau gâtului precipită vertijul , un guler cervical uşurează uneori simptomele.

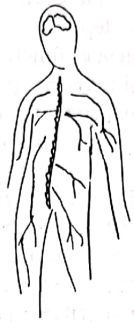
BIBILOGRAFIE

Baloh RW, Honrubia V: Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. 2nd ed. Philadelphia, FA Davis Co, 1990.

Leigh RH, Zee DS: The Neurology of eye mouvement. 2nd ed. Philadelphia, FA Davis Co, 1991.

Sullivan M, Clark MR, Fische M, et al:Psychiatric and otologic diagnoses in patients complaining of dizziness. Arch Intern Med 1993; 153: 1479-1484.

116



Bolile sistemului motor

A. Mecanismele funcției motorii normale și patologice

Sistemul motor voluntar uman are origine în ariile cortexului frontal de unde informațiile sunt conduse caudal pe calea tractului corticospinal asupra căruia se exercită influențele modulatoare ale ganglionilor bazali și cerebelului (Fig.116-1) cu rol postural și de coordonare motorie. La acestea se adaugă influențele căilor descendente care provin de la nucleii roșii, nucleii vestibulari și formațiunea reticulată a trunchiului cerebral care converg cu fasciculul corticospinal la nivelul motoneuronilor bulbospinali, controlând programele motorii ale funcțiilor automate. La fiecare nivel, impulsuri aferente care închid bucle feed-back și provin de la nivel muscular, segmentul spinal, trunchi cerebral, cerebel, ganglioni bazali și cortex, modulează activitatea eferentă pentru a asigura eficacitatea funcției motorii. Figurile 116-2 și 116-3 reprezintă circuitele ce se închid între cortex – ganglioni bazali și respectiv cerebel, a căror activare precede fiecare mișcare fie voluntară sau involuntară pe care o realizăm.

Modificări patologice pot surveni selectiv la fiecare nivel al sistemului motor, de la mușchi la creier. Tabelul 116-1 trece în revistă, pe scurt, cele mai frecvente localizări anatomice ale leziunilor responsabile de bolile ce afectează sistemul motor. În secțiunile ulterioare ale acestui capitol sunt discutate o mare parte dintre acestea mai detaliat.

Primul pas în recunoașterea oricăreia dintre aceste entități patologice constă în evaluarea simptomelor și semnelor, acordând o atenție deosebită deciziei asupra sediului suferinței neurologice fie la nivelul sistemului nervos periferic (mușchi, nervi, rădăcini) sau în sistemul nervos central (SNC).

Odată ce am luat această decizie, devine mai ușor să stabilim nivelul exact sau componenta sistemului motor la nivelul căreia se cantonează modificările patologice.

Pentru că majoritatea bolilor care afectează sistemul motor uman nu sunt caracterizate prin anomalii de laborator cu valoare diagnostică specifică, examinarea clinică atentă este foarte importantă, reprezentând ghidul cel mai valoros în descoperirea naturii afecțiunii pacientului. Testele de laborator necesare în diagnosticul bolilor neuromusculare sunt descrise în capitolul 111.

SEMNE ȘI SIMPTOME ALE DISFUNCȚIEI MOTORII

Fatigabilitatea și deficitul motor

Fatigabilitatea se referă la percepția extenuării intelectuale sau fizice care poate urma sau chiar precede un efort fizic și/sau mental concertat. Grade normale de fatigabilitate corelate cu intensitatea activității sunt percepute ca atare prin bunul simț. Fatigabilitatea pronunțată, disproporțională față de natura activității, poate avea o patogenie organică sau psihologică. Fatigabilitatea musculară localizată reflectă adesea o patologie regională, o lipsă de utilizare prelungită a grupelor musculare respective sau procese de îmbătrânire la nivelul structurilor neuromusculare; când acest fenomen se însoțește de reducerea evidentă a forței musculare locale, indusă de efort, simptomul este caracteristic miasteniei gravis. Fatigabilitatea cronică, generalizată, poate face parte din tabloul clinic al unor boli sistemice specifice cum ar fi boala hepatică cronică, tulburările cronice ale imunității sau malignității diseminate. Bolile neurologice care prezintă în mod caracteristic fatigabilitate includ miastenia gravis, distrofia musculară progresivă, boala neuronului motor, boala Parkinson, accidentul vascular cerebral, traumatismul craniocerebral sever și scleroza multiplă. Toate aceste entități cuprind și alte anomalii clinice care permit identificarea cauzei specifice. Mult mai dificil de evaluat și clasificat sunt stările de așa zisă "slăbiciune" generalizată însoțite de senzație de fatigabilitate care apare înainte de efort, pentru care nu pot fi puse în evidență cauze obiective în ciuda evaluării exhaustive. Purtând de-a lungul timpului variate etichete de la neurastenie, sindrom de efort, până la actualul sindrom de oboseală cronică, această entitate este larg răspândită în special în țările înalt industrializate occidentale. Specialiștii în boli infecțioase au sugerat o etiologie virală, dar cauza acestui sindrom rămâne obscură, deși cercetări extensive au fost dedicate acestui domeniu.

Sindromul de oboseală cronică afectează două categorii principale de pacienți.

O mică parte dintre aceștia sunt persoane în general sănătoase și energice până când sunt afectați de un episod

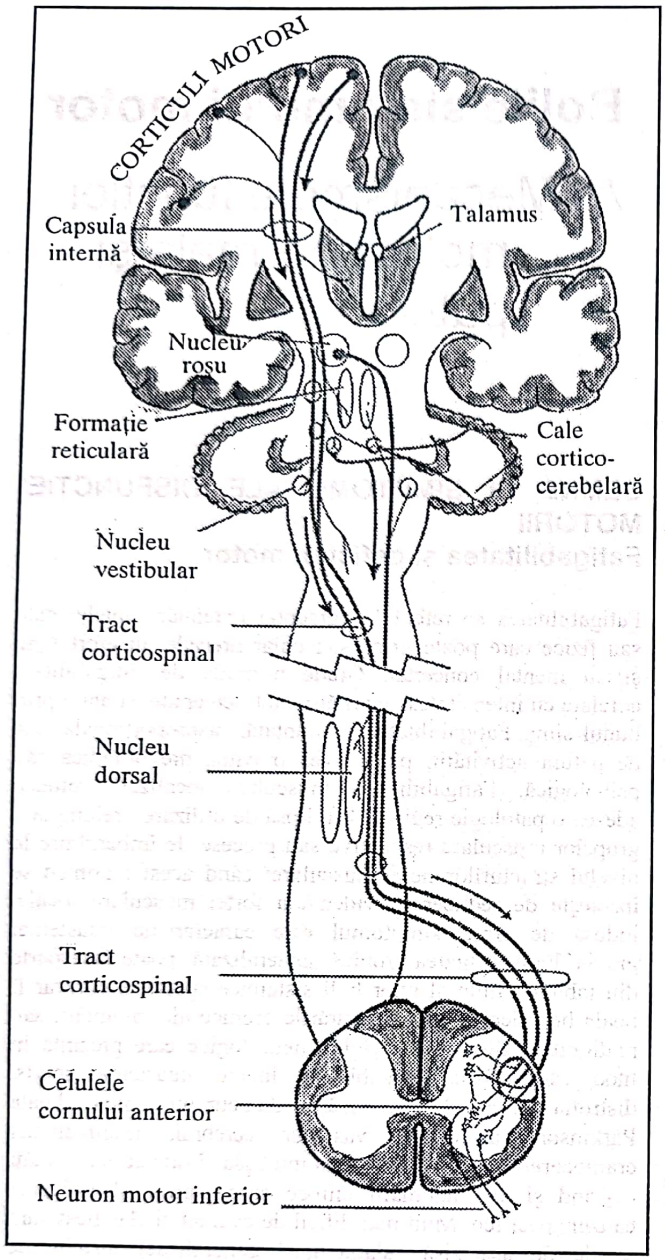


Figura 116-1

Sistemul motor voluntar uman normal.

asemănător gripei cu o simptomatologie greu de definit. Ulterior dezvoltă o fatigabilitate excesivă, izolată care limitează activitatea mentală și fizică normală pe o perioadă de mai multe săptămâni, luni sau chiar nedefinit. Sunt citate exemple de astfel de episoade autolimitate care au survenit în mini-epidemii ce au afectat în special personalul medical. Eforturi importante s-au făcut pentru a stabili natura eventual infecțioasă a acestei afecțiuni. Printre acestea există un studiu care a sugerat ca patogenie o reacție imunologică cronică la herpes virusul uman tip 6 și a adus dovezi puternice în sprijinul unei cauze organice care stă la baza acestei afecțiuni cu caracter epidemic. Mult mai comune decât oboseala cronică epidemică sunt cazurile sporadice. Oboseala cronică se află pe locul șapte printre cele mai frecvente acuze. În asociere cu sentimentul de oboseală cronică în relație sau independent de activitatea fizică, majoritatea pacienților au acuze funcționale multiple, cum ar fi dureri abdominale, dureri cu pattern bizar afectând alte părți ale corpului, tulburări menstruale, tulburări ale somnului, cefalee, mialgii vagi și oboseală excesivă după efort. Majoritatea acestor acuze se regăsesc parțial într-o afecțiune la fel de puțin înțeleasă numită "fibromialgia" (vezi capitolele 85 și 90). Altele conturează pattern-urile observate în tulburările somatoforme. În lumina noilor date științifice care raportează repetat noi cauze organice pentru acest sindrom majoritatea pacienților afectați cred cu putere că suferă de o boală infecțioasă virală cronică sau altă afecțiune exogenă. Evaluarea atentă din punct de vedere psihiatric, precum și a antecedentelor personale, pune în evidență în mod caracteristic o afecțiune somatoformă cronică precedând cu mult debutul recent al fatigabilității. Trei pătrimi din pacienții cu oboseală cronică îndeplinesc în decursul vieții criteriile a cel puțin unei afecțiuni psihiatrice, iar câteva studii au adus dovezi clare de coexistență a unor episoade depresive majore în aproximativ 50% din cazuri. Un aspect constant în toate studiile a fost acela că pacienții cu oboseală cronică evită exprimarea simptomatologiei psihiatrice dacă nu sunt chestionați direct și tind să disocieze acuzele somatice de tulburarea de afectivitate.

Deși este posibil ca sindromul de oboseală cronică să prezinte atât cauze somatice, cât și psihosomatice, nu trebuie ignorat acest din urmă aspect, studii serioase raportând că folosirea medicației antidepresive cuplată cu terapia comportamentală cognitivă de grup poate fi benefică în aproximativ 50% din cazuri. Experiența sugerează că eforturi repetate de a pune în evidență cauze organice care să explice simptomatologia nu numai că nu ameliorează simptomatologia , dar chiar neglijează eforturile terapeutice de natură psihologică. În afară de acestea și alte metode de acest gen, pacienții cu oboseală cronică trebuie încurajați să presteze activitatea fizică și mentală la întreaga lor capacitate.

Deficitul motor este un simptom mai bine conturat decât fatigabilitatea, se referă la alterarea capacității de a realiza acte motorii voluntare datorată reducerii forței musculare. Termenul de pareză este sinonim cu definiția de mai sus. Paralizia desemnează o pierdere completă a funcției motorii. Cele mai frecvente situații asociate cu deficit motor se întâlnesc în bolile sistemului nervos central sau periferic, sau în bolile care afectează primar masa musculară. Uneori imobilizarea sau neutilizarea unor segmente corporale în vecinătatea unor arii inflamate sau traumatizate la nivelul trunchiului sau membrelor poate oferi o falsă impresie de deficit motor când mișcarea este cea care accentuează acuzele algice. Caracteristicile deficitului motor de tip isteric sunt descrise mai jos.

Istoricul bolii are o importanță majoră în recunoașterea naturii și semnificației deficitului motor. Majoritatea persoanelor descriu apariția recentă sau rapid progresivă a unui deficit motor, dar tind să ignore o evoluție insidioasă, nedureroasă a acestei simptomatologii până când nu produce o invalidare funcțională substanțială (de ex. inabilitatea de a urca scările). Familiile sau medicii acestor

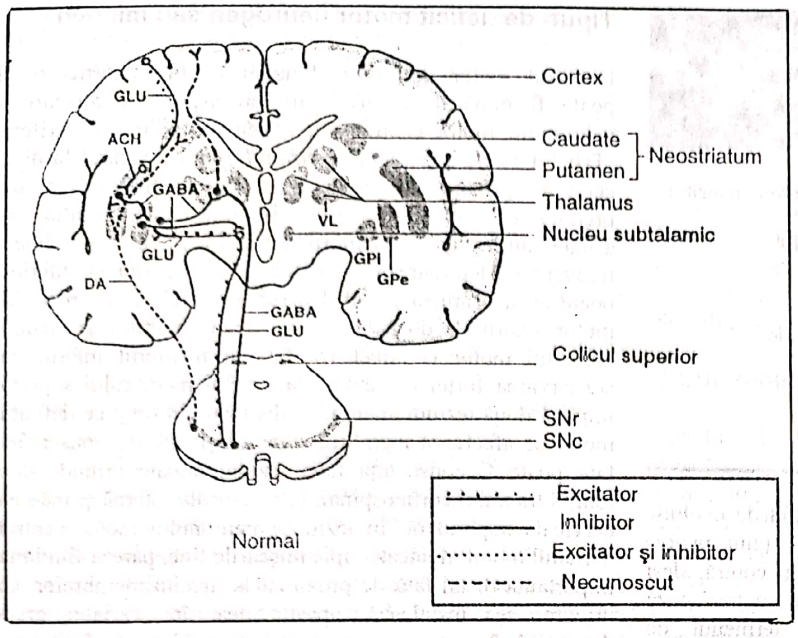


Figura 116-2

Anatomia ganglionilor bazali şi conexiunilor lor

.Ach=Acetilcolina; GABA = acid gama aminobutiric; GLU = glutamat; GP = globus palidus (e = extern; I = intern); DA =dopamina; SN =substanța neagră (c=compactă; r= reticulată); VL = ventriolateral. Observați bucla de feedback din ariile cerebrale prefrontale către ganglionii bazali şi ulterior către talamus şi cortexul motor influențând în final sistemul motor descendent corticospinal.

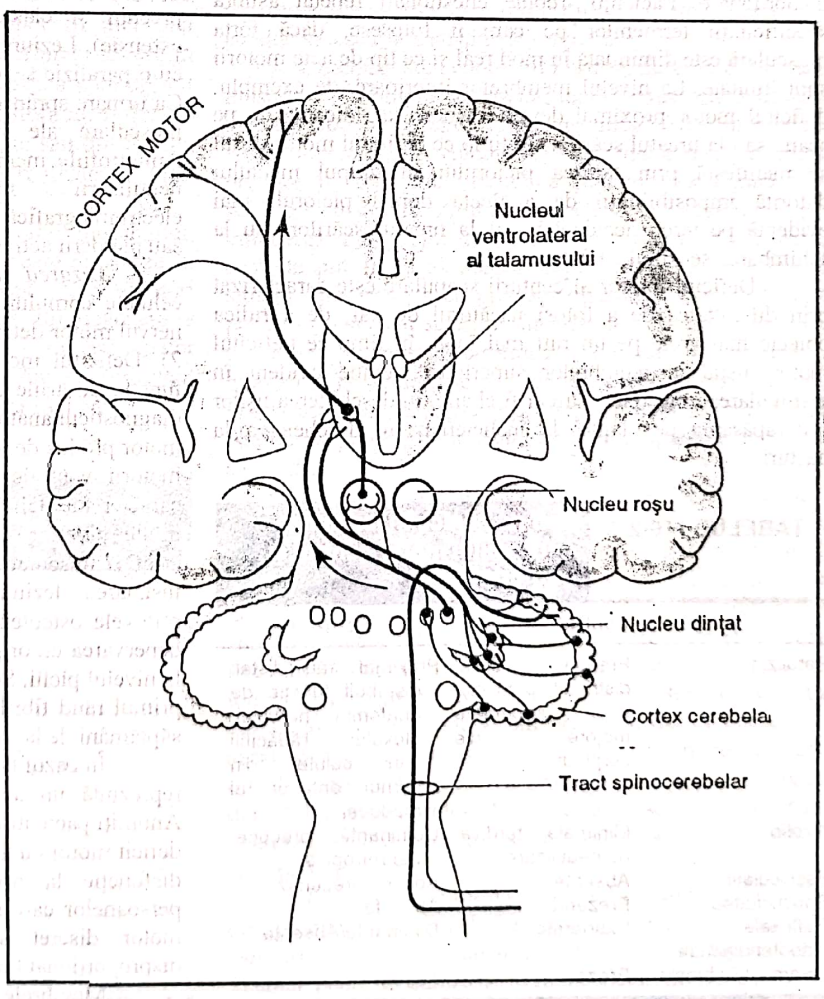


Figura 116-3

Circuitul corticocerebelos

TABELUL 116-1 Principalele afecțiuni ale sistemului motor, funcție de localizarea leziunii dinspre distal spre proximal

Musculare
Distrofii, miopatii metabolice, miopatii inflamatorii (miozite)
Joncțiunea mioneurală
Miastenia , sindromul Eaton-Lambert, botulismul
Nervul periferic
Polineuropatii
Mononeuropatii sau neuropatii focale
Radiculopatii și boli ale neuronului motor periferic
Bolile măduvei spinării
Ataxiile cerebeloase
Bolile extrapiramidale
Bolile neuronului motor central (corticospinale)

pacienți sunt cei care uneori detectează o astfel de evoluție gradată (observând de exemplu șchiopătarea unui picior) înainte ca pacientul însuși să o realizeze. Din contră, deși majoritatea pacienților cu boli ale sistemului motor acuză "slăbiciune", anumiți pacienți pot folosi termenul de "amorțeală" pentru a indica de ce le scapă obiectele din mâna cu deficit motor. În alte situații pacienții folosesc termenul de "slăbiciune" în sens de fatigabilitate, astenie sau chiar incoordonare. Pacienții trebuie chestionați repetat asupra specificității termenilor pe care îi folosesc, dacă forța musculară este diminuată în mod real și ce tip de acte motorii sunt limitate. La nivelul membrelor inferioare, de exemplu, deficitul motor proximal devine evident la ridicarea de pe scaun sau la urcatul scărilor, în timp ce deficitul motor distal se manifestă prin târârea piciorului în timpul mersului datorită imposibilității de a flecta dorsal piciorul, mai evidentă pe teren accidentat sau la urcatul scărilor sau la schimbarea sensului de mers.

Deficitul motor al centurii scapulare este caracterizat prin dificultatea de a folosi uscătorul de păr, de a ridica obiecte mai grele pe un raft mai înalt, în timp ce deficitul motor distal al membrelor superioare devine evident în manipularea obiectelor cum ar fi cheile, în deschiderea ușilor prin apăsarea pe clanțe, la încheierea sau descheierea la nasturi.

TABELUL 116-2 Semne clinice în leziunile neuronului motor central și periferic

	Central	Periferic
Paralizia	Predomină distal distribuit la nivelul unor segmente majore ale corpului	Proximal sau distal: distribuit funcție de anatomia nervului, plexului, rădăcinii sau celulei din cornul anterior al măduvei
Atrofia	Minimală, tardivă, de neutilizare	Dominantă, precoce, neurotropică
Fasciculații	Absente	Adesea prezente
Spasticitatea	Prezentă	Absentă
Reflexele osteotendinoase	Exagerate	Diminuate/Absente
Semnul Babinski	Prezent	Absent

Tipuri de deficit motor neurogen sau miogen

Deficitul motor datorat disfuncției tractului corticospinal poate fi împărțit în invalidare cu aspect de afectare a neuronului motor central sau a neuronului motor periferic (Tabelul 116-2). *Leziunile neuronului motor* central la nivel cerebral produc în mod tipic deficit motor regional predominând la nivelul mâinii și brațului, jumătății inferioare a feței sau la nivelul membrului inferior în această ordine a frecvenței. Hemipareza (față, membrul superior și inferior) poate avea originea la nivel cerebral la fel ca și un deficit motor distribuit doar la nivelul feței, brațului și mâinii. Deficitul motor ce afectează fața și membrul inferior cu conservarea forței musculare la nivelul membrului superior implică două leziuni anatomice distincte, în timp ce deficitul motor ce afectează membrul superior și inferior conservând fața poate fi consecința unei leziuni situate oriunde de-a lungul tractului corticospinal, între capsula internă și măduva cervicală superioară. În leziunea neuronului motor central, deficitul motor afectează tipic mișcările fine, pareza fiind mai importantă distal față de proximal la nivelul membrelor. Ca urmare se instalează spasticitatea în variate grade determinând creșterea rezistenței musculare la întinderea pasivă cu reacții de scurtare și alungire, exagerarea reflexelor osteotendinoase și răspuns postural anormal la stimulare de tip decorticare, decerebrare și răspuns spinal în flexie, precum și clasicul semn Babinski (răspuns plantar în extensie). Leziunile neuronului motor central rar se soldează cu o paralizie severă a feței care nu este niciodată completă. Ca urmare sprâncenosul și orbicularul ochiului, ca și grupele musculare ale liniei mediane, sunt relativ conservate. Amiotrofiile membrelor, dacă apar, sunt ușoare și datorate neutilizării musculaturii afectate. Înregistrarea electromiografică uzual este normală, cu excepția reducerii sau pierderii activității de contracție voluntară.

Lezarea neuronului motor periferic cuprinzând celulele cornului anterior, rădăcina motorie a nervului sau nervul motor determină un sindrom clasic (vezi Tabelul 116-2). Deficitul motor este distribuit de o manieră focală în funcție de ariile de denervare, astfel încât un pas major în diagnosticul anatomic constă în a distinge aspectul deficitului motor produs de leziuni la nivelul măduvei spinării, rădăcinii motorii ventrale, plexului sau nervului periferic. În mod caracteristic deficite de sensibilitate însoțesc leziunile la mai multe niveluri. În situațiile soldate cu denervare severă, atrofia musculară devine vizibilă în decurs de zile de la instalarea leziunii. Rezistența motorie este diminuată, reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau abolite, iar în denervarea cu origine proximală, fasciculațiile devin vizibile la nivelul pielii. Semnele electrice de denervare cuprinzând în primul rând fibrilațiile și ulterior fasciculațiile, încep la 3-4 săptămâni de la injurie.

În cazul bolilor ce afectează *ganglionii bazali,* astenia reprezintă un aspect dominant în parkinsonism și coree. Anumiți pacienți în stadiile precoce ale bolii Parkinson acuză deficit motor cu aspect hemiparetic care poate sugera greșit o disfuncție la nivelul tractului corticospinal. Majoritatea persoanelor care suferă de această boală prezintă un deficit motor discret sau moderat în raport cu dificultățile disproporționat de mari în inițierea și continuarea mișcărilor.

Membrele lor prezintă variate grade de rigiditate mai

mult decât spasticitate, reflexele osteotendinoase sunt doar moderat exagerate şi nu prezintă semnul Babinski sau alte dovezi de spasticitate reflexă patologică.

Bolile cerebeloase, în special cele datorate unor leziuni la nivelul hemisferelor şi nucleilor dentaţi, produc astenie ipsilaterală şi deficit motor. Pe primul plan al tabloului clinic se află ataxia şi incoordonarea. Rezistenţa musculară la mişcarea pasivă este redusă, dar reflexele osteotendinoase sunt moderat exagerate, iar afectarea reglării cerebeloase a arcului reflex miotatic determină pendularitatea reflexului patelar. Reflexele patologice şi amiotrofiile sunt absente.

Boala joncţiunii neuromusculare se poate manifesta sub două forme. Cea mai frecventă, miastenia gravis (MG) constă într-un blocaj de tip autoimun a receptorului pentru acetilcolină la nivel muscular.

Cealaltă variantă, sindromul miastenic Lambert-Eaton este determinat de blocarea canalelor de calciu la nivelul versantului presinaptic, având drept efect o reducere a eliberării de neurotransmiţător din terminaţiile nervoase. Deficitul motor în miastenia gravis afectează frecvent musculatura oculomotorie, bulbară şi proximală a membrelor care dezvoltă rapid fatigabilitate după mişcări rapid succesive. În sindromul Lambert-Eaton, mult mai rar întâlnit ca entitate, afectează în special membrele distal, este maximal la debutul efortului şi se ameliorează cu repetarea mişcărilor. Amiotrofiile nu apar în nici una dintre cele două entităţi cu excepţia MG cronice severe în care se datorează neutilizării grupelor musculare cu deficit motor important. Tonusul muscular este normal, reflexele osteotendinoase sunt în general conservate sau diminuate, iar sensibilitatea nu este afectată. EMG realizată în mod adecvat susţine diagnosticul.

Miopatiile, sunt boli intrinseci ale muşchiului, producând deficit motor cu debut insidios care afectează în mod simetric grupe anatomice sub formă de patternuri caracteristice unei variante particulare de tip degenerativ (distrofie), metabolic (ex. tireotoxică) sau inflamator (miozite). Ocazional, deficitul motor rămâne constant (miopatii congenitale), dar uzual progresează fie lent (distrofii), rapid (miopatii metabolice sau inflamatorii), sau episodic (paralizii periodice). Rezistenţa la întinderea pasivă este normală, dar masele musculare pot fi sensibile la palpare (miozite), pot prezenta miotonie (miotonie congenitală, distrofie miotonică), pot fi anormal de moi (tireotoxicoză), pot fi anormal mărite în volum (pseudohipertrofie), pot fi exagerat de dure la palpare (infiltrarea ţesutului conjunctiv). Reflexele osteotendinoase sunt conservate până târziu în cursul evoluţiei, cu excepţia miopatiei hipokaliemice. Enzimele serice sunt adesea anormale în distrofia musculară, iar electromiograma este caracteristică în multe situaţii. Sensibilitatea rămâne intactă.

TABELUL 116-3 Tipuri majore de mişcări anormale

- Tremor
  - Parkinsonism
  - Cerebelar
  - Familial – senil
- Coree
  - Huntington
  - Sydenham
  - Lupus sau în relaţii cu sarcina
- Balism
- Distonie
- Atetoză (congenitală)
- Diskinezie
  - Spasm hemifacial
  - Levodopa asociat
  - Tardiv
- Mioclonus
- Ticuri

Tipuri majore de mişcări anormale

Tabelul 116-3 trece în revistă situaţiile majore care induc mişcări anormale ale musculaturii scheletice cu caracter nou paroxistic, focal sau generalizat. Anumite tipuri de mişcări focale pot fi confundate cu atacurile epileptice (vezi capitolul 119). Categoriile descrise se suprapun parţial în special distonia, coreea, atetoza şi diskinezia.

Miotonia constă într-o contracţie involuntară (prelungită) a unui grup de fibre musculare adiacente urmând unui efort voluntar autolimitat sau unei percuţii locale bruşte, de exemplu cu ciocanul de reflexe. O anomalie genetică a membranei musculare postsinaptice produce depolarizări repetitive ale membranei musculare şi postdescărcări care conduc la o scurtare susţinută a fibrelor.

Crampele sunt contracturi bruşte, dureroase, ale masei musculare. În timpul crampelor, unităţile motorii descarcă la aproape 300 pe secundă, mult mai rapid decât în cele mai susţinute contracţii voluntare. Rata înaltă a descărcărilor produce o contracţie musculară puternică, susţinută şi se soldează cu durere. Ambele aspecte pot fi ameliorate prin întinderea muşchiului afectat sau prin masaj. Mecanismele centrale pot fi de asemenea implicate, pentru că anumite situaţii sunt asociate cu predispoziţia la crampe: denervarea parţială (în special scleroza laterală amiotrofică), sarcina şi tulburările hidroelectrolitice (intoxicaţia cu apă şi hipotermia). Crampele atribuite hipoosmolarităţii sunt observate la anumiţi pacienţi care sunt supuşi hemodializei. Aceştia răspund la tratamentul cu soluţii hipertone de glucoză sau sodiu.

Crampele survin adesea chiar la indivizi normali, în special la oameni în vârstă. Unii dintre aceştia, cu sau fără istoric familial de crampe, sunt mai susceptibili decât alţii din motive necunoscute. Crampele care survin numai în timpul nopţii sau după efort fizic intens pot fi uneori prevenite cu sulfat de chinină 0,3 mg administrat oral. Alteori pot apare frecvent în timpul zilei, ocazional putând fi atât de dese încât individul este efectiv invalidat. În aceste situaţii, fenitoinul 0,3 – 0,6 g zilnic poate fi util deşi sunt cazuri rezistente la acest drog, precum şi la diazepam, carbamazepină şi difenhidramină. Pacienţii cu fasciculaţii benigne (în absenţa deficitului motor, amiotrofiilor sau altor semne de afectare a neuronului motor periferic) sunt în mod specific predispuşi la crampe frecvente.

Tetania este o formă specială de crampă caracterizată prin predilecţia pentru flexorii mâinii şi extensorii degetelor, asocierea cu laringospasm şi relaţia sa cu hipocalcemia. Tetania poate fi dureroasă. Diferă electromiografic de alte

tipuri de crampe, fiind caracterizată prin potențiale grupate într-o manieră ritmică caracteristică. Tetania indusă de hiperventilație este uneori neglijată printre cauzele crampelor sau laringospasmului.

Fibrilațiile musculare sunt contracții spontane recurente continui ale unei fibre musculare izolate, sunt invizibile și datorate, în general, denervării sau, mai rar, degenerării distrofice a membranei fibrei musculare. Fenomenul reflectă hipersensibilitatea membranei musculare și a sistemului contractil la acetilcolina circulantă sau difuzată local. *Fasciculațiile* sunt contracții produse de depolarizarea recurentă, spontană și sincronă a fibrelor musculare aparținând unei unități motorii izolate sau unui grup de unități motorii parțial denervate care au fost reinervate din colaterale ale axonilor adiacenți intacți. Ca patogenie se incriminează hipersensibilitatea de denervare la acetilcolină a axonului motor lezat. Fasciculațiile unor unități motorii mai mari sau unor unități motorii grupate sunt vizibile la nivelul pielii.

TABELUL 116-4 Caracteristicile tipurilor comune de tremor

	Boli asociate	Poziția	Frecvență, caracter
Esențial	Normal sau accentuat de anxietate	Postură susținută	8-12 Hz oscilație distal în extremități
Familial	Transmitere autosomală; legat de tremor esențial	Postura susținută intențional	8-12 Hz oscilație a capului, gâtului, extremităților distale
Parkinson	Boli ale ganglionilor bazali; boală Wilson	De repaus sau postural	4-7 Hz Alternând reciproc ; Limbă, musculatură facială, extremități distale
Cerebelar	Vermis cerebelos anterior	Tremor de acțiune sau intențional; titubație ritmică regulată a trunchiului și a extremităților inferioare	Oscilație de 36 Hz, amplitudine mare;
	Input spinocerebelos (aferente)	Extremități inferioare distal	Neregulat Ataxie
	Eferente neocerebelo-dintate	Extremități superioare distal	Adesea neregulat Se accentuează la atingerea țintei
Asterixis	Encefalopatii metabolice, în special: hepatică	La nivelul limbii în protruzie sau mai adesea la nivelul mâinilor. Aspect de "bătăi de aripi"	Amplitudine mare 1-3 Hz Relaxări rapide ale tonusului muscular cu intervale variabile de producere.

Miokimia este un termen folosit pentru a descrie o varietate de tulburări aparent diferite, caracterizate prin crampe în asociere cu ondulații spontane continui ale suprafeței musculare. Electromiograma pune în evidență uneori trenuri prelungite) de potențiale spontane, în timp ce în alte situații se observă grupări de potențiale. Anumiți pacienți au dificultăți în procesul de relaxare după menținerea unei posturi susținute, fenomen numit *neuromiotonic* pentru că, spre deosebire de miotonie, activitatea musculară este abolită de către agenții care realizează blocadă neuromusculară indicând o origine neurogenă și nu miogenă. Cel puțin o parte din persoanele afectate posedă anticorpi care reacționează cu canalele de potasiu voltaj dependente din membrana neuronală.

La pacienții cu miokimii severe, contracțiile continui ale masei musculare induc posturi anormale și o creștere anormală a rezistenței la mișcarea pasivă. Aceste fenomene patologice se datorează unei tulburări neurologice centrale și sunt puse pe seama unor afecțiuni de natură autoimună de predispoziție genetică. Unii dintre aceşti pacienți prezintă fenomene de rigiditate fluctuantă a musculaturii axiale și a membrelor și activitate EMG continuă, deși depun eforturi susținute; pentru a se relaxa. Această afecțiune a fost *denumită "Stiff-man syndrome"* – sindromul omului rigid. Crampe frecvente se suprapun peste rigiditatea persistentă. Fenitoinul, carbamazepina, diazepamul sau mexiletin în doze terapeutice pot induce ameliorări semnificative. Această entitate a fost asociată cu cauze diverse; în câteva cazuri s-au descoperit anticorpi împotriva receptorilor centrali ai acidului gama-amino-butiric (GABA).

Tremorul (Tabelul 116-4) *Tremorul esențial* sau *tremorul familial* benign este o accentuare a tremorului fiziologic cu 8-12 Hz frecvență, reprezentând o oscilație ritmică ce poate afecta membrele superioare distal, capul și, mai rar, aparatul vocal. Deși este evident, datorită amplitudinii mai mari decât a tremorului fiziologic, este absent în repaus dar începe să se manifeste odată cu menținerea unei posturi și este accentuat de mișcarea voluntară, intenționlă, uneori de o manieră invalidantă. Anomalia are la bază atât mecanisme cerebeloase cât și o disfuncție a ganglionilor bazali și poate fi blocată prin leziuni plasate la nivelul nucleului ventrolateral talamic. Tremorul esențial variază larg în intensitate și poate apare la orice vârstă, dar devine mai comun și mai evident la persoanele vârstnice (*tremor senil*). Nu se însoțește de rigiditate, akinezie, ataxie sau deficit motor , iar predispoziția este transmisă autosomal dominant. Alcoolul în cantități mici și, mai rar, agenții anxiolitici suprimă mișcarea. Beta-blocantele ca propranololul reduc intensitatea tremorului la aproximativ 25% din persoanele afectate. Primidona și baclofenul pot avea efecte favorabile pentru unii pacienți.

Tremorul parkinsonian sau *de repaus*, reprezintă o oscilație cu frecvența între 4-7 Hz, reflectând contracția alternativă a grupelor musculare agoniste-antagoniste, mai frecvent la nivelul extremităților distale, în special la nivelul mâinii. Mai rar sunt implicate musculatura facială inferioară, limba sau membrele inferioare. Tremorul se agravează în stările de anxietate sau oboseală și tinde să se amelioreze sau chiar să dispară pentru scurte perioade de timp odată cu relaxarea și concentrarea manuală intensă. La fel ca toate mișcările anormale cu origine la nivelul ganglionilor bazali,

tremorul parkinsonian dispare în timpul somnului. Geneza sa se datorează probabil unui exces de activitate colinergică în striat, conducând la un exces de GABA pe circuitul dintre putamen şi globus pallidus. Tremorul poate fi abolit de leziuni ale nucleului ventrolateral talamic şi este ameliorat de drogurile antiparkinsoniene.

Tremorul intenţional (cerebelos) este de 3 tipuri. În leziunile vermisului şi lobului anterior se produce o oscilaţie ritmică , expresie a ataxiei trunchiului şi membrelor inferioare la încercarea de a merge (titubaţie). Al doilea tip este asociat cu leziuni ale circuitului spinocerebelos aferent ce produc ataxia membrelor inferioare cu stopaj înalt de o manieră neregulată la mers putându-se asocia cu titubaţie. Al treilea tip este produs de leziunile căii eferente dentate la nivelul pedunculului cerebelos superior ce determină tremorul intenţional clasic al mâinii şi piciorului, constând în oscilaţii ample, neregulate cu frecvenţă între 3-6 Hz care cresc în amplitudine şi neregularitate pe măsură ce extremitatea aflată în mişcare voluntară se apropie de ţintă. În toate situaţiile tremorul cerebelos reflectă o disrupţie a echilibrului între impulsurile aferente către nucleii fastigiali ai cerebelului şi bucla de feed-back inhibitor care funcţionează, în mod normal, între aceşti nuclei şi celulele Purkinje. Tremorul intenţional cerebelos este foarte rezistent la controlul farmacologic.

Asterixisul este un tremor neregulat, cu aspect de "bătăi de aripi", distribuit predominant distal afectând extremităţile mai frecvent decât limba cu o frecvenţă variind între sub 1 până la 3 Hz. Este adesea observat în asociere cu encefalopatiile metabolice şi uzual se însoţeşte de o accentuare a tremorului fiziologic. Mecanismul său de producere reflectă o pierdere de scurtă durată a tonusului muscular în grupele musculare extensoare ale membrului implicat, urmată de o mişcare de flexie rapidă asemănătoare unei mioclonii.

Coreea este o mişcare involuntară, nonritmică , neregulată) amplă, bruscă afectând faţa, limba şi extremităţile distale şi proximale, mişcări lente atetoide se pot suprapune concomitent. Cazurile uşoare pot fi confundate cu stări de agitaţie produse de anxietate, în timp ce în formele severe seamănă cu o distonie generalizată. Contracţia musculară susţinută accentuează tulburarea care posedă atât trăsături specifice afectării ganglionilor bazali, cât şi de disfuncţie cerebeloasă. Din punct de vedere farmacologic, fenomenul se aseamănă cu efectele hiperactivităţii centrale a dopaminei. *Balismul* constă în mişcări involuntare neregulate, bruşte, repetitive, de mare amplitudine la nivelul membrelor, iniţiate predominant în musculatura proximală a centurii. Mişcări coreiforme distale mai puţin evidente însoţesc adesea acest tip de mişcări involuntare care apar în hemicorpul controlateral unui infarct sau mai rar, altui tip de leziune a nucleului subtalamic. Cu distribuţie uzual unilaterală (hemibalism), fenomenele sunt ameliorate de haloperidol sau rezerpină. În general se remite spontan la câteva săptămâni după debut.

Distonia poate însoţi disfuncţiile ganglionilor bazali şi reprezintă semnul major al unei tulburări primare de mişcare la copilul mare, adolescent sau adult. Anomalia este caracterizată prin mişcări bizare susţinute sau spasmodice cu caracter de torsiune, în majoritatea cazurilor afectând părţile distale ale corpului. O trăsătură distinctivă a acestui tip de mişcări este că implică o co-contracţie tonică simultană atât a grupelor musculare agoniste cât şi a antagoniştilor. Mişcarea distonică are o durată scurtă, adesea în jur de 1 secundă având totuşi o frecvenţă ceva mai rapidă decât *atetoza*, mişcări de torsiune proximale lente pot fi observate în general la copiii care au suferit injurii ale ganglionilor bazali perimate sau infantile. Distonia poate fi generalizată sau limitată, ereditară sau dobândită. Poate surveni ca o afecţiune distinctă de natură idiopatică sau de însoţire în cadrul unor boli ale ganglionilor bazali ca în coreea Huntington şi boala Wilson. Bazele fiziopatologice şi farmacologice ale mişcărilor distonice sunt puţin cunoscute.

Anumiţi derivaţi fenotiazinici pot induce distonii acute în contextul unui răspuns idiosincrazic la persoanele susceptibile. Leziuni structurale ale complexului talamo-ganglioni bazali, afectând căile motorii, produc uneori hemidistonie controlaterală. Difenhidramina, un drog cu efecte anticolinergice şi antihistaminice, blochează distonia acută indusă de droguri, dar nu are beneficii în forma indusă natural.

Ticurile motorii sunt mişcări bruşte, rapide, neregulate, stereotipe de complexitate variabilă care implică grupele musculare similare, dar nu identice de o manieră repetitivă. Pot debuta la orice vârstă, cel mai frecvent în adolescenţă sau la adultul tânăr, uzual implicând faţa, ochii sau gura şi mult mai rar extremităţile. În general în formele blânde fenomenele au o origine psihogenă. Formele mai severe sunt adesea combinate cu strigăte bizare sau coprolalie.

Mioclonusul constă în contracţii bruşte ale unui muşchi izolat sau grupe musculare limitate, cel mai frecvent afectând membrele, mai rar trunchiul. Fenomenul are cauze multiple şi poate avea la origine o hiperexcitabilitate a substanţei cenuşii la orice nivel al sistemului nervos. Descărcări mioclonice generalizate survin de o manieră izolată ca reacţie la o situaţie neaşteptată sau la adormire. Crizele mioclonice generate la nivel cerebral survin, în general, în musculatura distală, în timp ce mioclonusul generat în trunchiul cerebral inferior sau substanţa cenuşie spinală, are uzual o distribuţie proximală care afectează centura pectorală, trunchiul sau centura pelviană. Descărcările mioclonice însoţesc anumite forme de epilepsie. De asemenea, survin de o manieră multifocală în asociere cu câteva encefalopatii metabolice, în special în uremie şi intoxicaţia cu penicilină şi pot complica anoxia cerebrală severă sau pot fi asociate unei boli prionice (Creutzfeldt Jakob).

Mioclonusul palatal reprezintă mai mult o formă de tremor continuu decât un mioclonus veritabil. Acesta constă în contracţii ritmice, regulate cu frecvenţă de 2-3 Hz ale palatului moale şi, mult mai rar, ale faringelui adiacent.

Hemispasmul facial poate afecta teritoriul de distribuţie motorie a nervului facial producând contracţii fragmentare, rapid recurente, nedureroase, nonstereotipe a grupelor musculare faciale. Fenomenele persistă în timpul somnului şi au fost atribuite conducerii încrucişate efaptice la nivelul fibrelor nervului facial, secundară leziunii produse prin compresia intracraniană prelungită produsă de o ramură din artera bazilară. Decompresia chirurgicală ameliorează uneori manifestările cu dezavantajul că este desfigurantă. Intervenţia nu este nici dureroasă, nici periculoasă.

BIBLIOGRAFIE

Dawson DM, Sabin TD: Sindromul de oboseală cronică Boston, Little Brown & Co.1993.

Lane Tj., Maruk P, Mathews DA: Depresia şi somatizarea în sindromul de oboseală cronică, Am.J.Med. 1991, 91; 335-344.

B. Tulburările de mişcare

Termenul de *tulburări de mişcare* se referă la un grup de afecţiuni neurologice generate de anomalii cu origine cerebrală ce afectează musculatura scheletică în repaus într-o manieră nonparoxistică, astfel încât produce o activitate inadecvată la nivelul feţei, membrelor şi trunchiului. Toate acestea apar în timpul stării de veghe şi se crede că reprezintă o disfuncţie primară a ganglionilor bazali sau conexiunilor lor subcorticale cu talamusul. Aceste formaţiuni cuprind din punct de vedere anatomic nucleii cerebrali profunzi; nucleul caudat şi putamen (cunoscuţi împreună sub denumirea de striat), globus pallidus sau palidum, nucleul subtalamic şi substanţa neagră a mezencefalului (vezi Fig. 116-2). Funcţiile ganglionilor bazali pot fi deduse din manifestările bolilor asociate cu leziuni la acest nivel. Ganglionii bazali influenţează în special controlul mişcărilor trunchiului şi a musculaturii proximale a membrelor transmiţând informaţii către cortexul frontal înainte ca aceste arii să descarce impulsuri pe calea tractului corticospinal. Această observaţie a făcut ca bolile ganglionilor bazali să fie denumite *boli extrapiramidale*. Ganglionii bazali exercită influenţe majore în ce priveşte planificarea mişcării şi stabilirea aranjamentului postural sau a platformei pe care influenţele corticospinale suprapun activitatea motorie învăţată.

Ganglionii bazali prezintă o distribuţie distinctă a neurotransmiţătorilor. Aferentele corticostriatale şi talamostriatale sunt excitatorii, probabil folosind glutamatul ca neurotransmiţător. Binecunoscutele aferenţe nigrostriatale conţin dopamină (vezi Fig. 116-2). Sinapsele dopaminergice sunt localizate probabil la nivelul tuturor tipurilor neuronale din striat, deşi din punct de vedere funcţional cei mai importanţi receptori se găsesc la nivelul terminaţiilor axonale ale fibrelor corticostriate aferente. Striatul conţine, de asemenea, mulţi neuroni colinergici care, din punct de vedere funcţional, contrabalansează descărcările dopaminergice. Majoritatea eferenţelor ganglionilor bazali către ariile de proiecţie cunoscute sunt mediate de neurotransmiţătorul inhibitor GABA. Au fost identificate şi anumite neuropeptide la nivelul acestor nuclei, dar semnificaţia lor funcţională rămâne incertă.

PARKINSONISMUL

Parkinsonismul este un sindrom ce constă din variate combinaţii de lentoare în iniţierea şi execuţia mişcării (bradikinezie), creştere a tonusului muscular (rigiditate), tremor şi alterarea reflexelor posturale. Patogenia aflată la baza acestor manifestări constă într-un defect primar pe calea dopaminergică ce conectează substanţa neagră de striat. În parkinsonismul idiopatic sau postencefalitic, disfuncţia rezultă din degenerarea neuronilor pigmentaţi secretori de dopamină de la nivelul substanţei negre, în timp ce parkinsonismul indus de droguri reflectă o blocare a receptorilor dopaminergici la nivelul neuronilor striatali. Câteva entităţi rare care au la bază degenerarea neuronilor striatali ce conţin receptori dopaminergici produc parkinsonism clinic, care însă nu se ameliorează la folosirea de levodopa sau a substanţelor înrudite. Limitările terapeutice similare se aplică şi manifestărilor parkinsoniene care însoţesc uneori bolile vasculare avansate, neoplasmele şi anumite boli degenerative cum sunt paralizia supranucleară progresivă, forma Shy-Drager a insuficienţei autonome generalizate idiopatice şi anumite degenerescenţe cerebeloase progresive. În majoritatea acestor situaţii tratamentul cu agonişti conferă beneficii reduse sau este inutil.

Boala Parkinson

Boala idiopatică a adultului prezintă incidenţă maximă la bărbaţi peste 40 de ani. Cauza este necunoscută. Studiile epidemiologice au arătat corelaţii cu epidemii de gripă sau cu folosirea unui opioid de sinteză ilegală MPTP. Aceste date arată că probabil şi alţi agenţi exogeni pot avea o relaţie cauzală. Majoritatea pacienţilor însă nu prezintă antecedente cauzale sau predispoziţii familiale. Manifestările motorii care apar precoce în cursul evoluţiei bolii se datorează degenerării incipiente a celulelor dopaminergice nigrale. Anomaliile motorii, autonome şi mentale refractare ce se dezvoltă în majoritatea cazurilor au ca mecanism degenerarea receptorilor striatali la care se adaugă uneori degenerarea locus ceruleus şi a nucleului bazal Meynert.

Semne şi simptome (Tabelul 116-5)

Majoritatea cazurilor de parkinsonism idiopatic debutează cu slăbiciune, tremor sau ambele. Precoce în evoluţia bolii, majoritatea pacienţilor descriu lentoare motorie, rigiditate sau fatigabilitate rapidă la nivelul unui singur membru sau cu distribuţie hemiparetică. Tremor de repaus tipic cu frecvenţă de 4-7 Hz apare în aproximativ 70% din cazuri putând să lipsească în special la pacienţii la care predomină rigiditatea.

Pacienţii cu parkinsonism au în general un aspect tipic foarte sugestiv pentru diagnostic. Corpul este aplecat înainte, cu capul, genunchii şi şoldurile flectate. Paşii sunt mici sau târâţi, întoarcerile se fac lent , iar pacienţii aflaţi în stadii avansate de boală tind să-şi accelereze mersul necontrolat (festinaţie) sau, mult mai rar, să prezinte retropulsii. Membrele superioare sunt apropiate de corp şi flectate la nivelul cotului. Mâinile se află în extensie la nivelul articulaţiei pumnului, cu policele de asemenea în extensie şi cu degetele flectate în articulaţia metacarpofalangiană. Faţa se aseamănă cu o mască, clipind rar şi adesea cu seboree.

TABELUL 116-5 Trăsăturile majore ale bolii Parkinson

Mental	Gândire lentă, demenţă uşoară, depresie, insomnie, efecte ale drogurilor (în general tardive)
Autonome	Tulburări sexuale, transpiraţii, seboree, constipaţie, fatigabilitate
Postural	Postură în flexie, festinaţie, mers cu paşi târâţi
Motor	Astenie, tremor, hipokinezie, rigiditate

Vorbirea devine neinteligibilă, monotonă. Scrisul este crispat, micrografic. Reflexele osteotendinoase pot fi în medie uşor accentuate sau de amplitudine redusă. Percuţia sprâncenei pune în evidenţă semnul Myerson, incapacitatea clipirii reflexe de a se adapta la percuţii repetate. Alte reflexe patologice sunt absente în stadiile precoce de boală, dar semnul Babinski poate apărea ca o modificare tardivă reflectând dezvoltarea unei disfuncţii asociate a tractului corticospinal. Membrele majorităţii pacienţilor dezvoltă o rezistenţă crescândă la mişcare nonspastică şi constantă, adesea întreruptă de un tremor cu frecvenţa de 8 Hz conferind aspectul clasic al rigidităţii în "roată dinţată". Tulburările de comportament sunt frecvente. Majoritatea pacienţilor devin deprimaţi încă din stadii precoce ale bolii şi aproape 50% instalează demenţă la peste 7 ani de la debutul bolii.

Parkinsonismul indus de droguri poate fi consecinţa administrării cronice, la doze înalte a unor agenţi antipsihotici. Cele mai incriminate droguri sunt fenotiazinele şi butirofenonele ambele având efect farmacologic de blocare a receptorilor dopaminergici din striat şi pot interfera descărcările de dopamină ale celulelor nigrale. În asociere cu sindromul Parkinsonian tipic, administrarea acestor droguri poate duce şi la alte sindroame toxice cum ar fi agitaţia motorie generalizată; reacţiile distonice acute care se remit sub terapie anticolinergică, antihistaminică sau diazepam; şi crizele oculogire care apar în contextul distoniei oculomotorii. Parkinsonismul indus de droguri poate beneficia parţial de agenţi anticolinergici, dar în general nu răspunde la levodopa. Complicaţia numită diskinezie tardivă este discutată mai jos.

Tratament

Pacienţii cu boala Parkinson pot beneficia de trei linii majore de tratament (Tabelul 116-6). Mai întâi medicul trebuie să înţeleagă şi să reacţioneze la frica pe care boala o generează, la depresia foarte frecvent asociată cu această boală şi la declinul intelectual de grade variate, dar care afectează mai devreme sau mai târziu cele mai multe cazuri. În al doilea rând trebuie dezvoltat un plan consecvent al famarcoterapiei. În al treilea rând procedeele chirurgicale sunt considerate din ce în ce mai mult ca benefice în cazurile refractare.

TABELUL 116-6 Tratamentul bolii Parkinson

Măsuri generale	Menţinerea deplină a activităţilor fizice şi sociale
Emoţional	Încurajarea , informarea precum şi liniştirea pacientului. Dacă este cazul, se administrează medicamente antidepresive.
Farmacologie	Se începe cu selegiline. Se testează efectele amantadinei şi anticolinergicelor; se continuă dacă este tolerat şi util. Se adaugă levodopa-carbidopa la selegiline, dacă semnele bolii se menţin. Dacă sau atunci când apar efectele adverse ale levodopei se încearcă preparatele retard sau agoniştii dopaminei.
Chirurgical	Ultima resursă terapeutică; un tratament încă experimental şi rezervat doar experţilor; talamotomia stereotaxică sau palidotomia, transplantul de celule sau ţesuturi fetale generatoare de dopamină.

Metodele actuale sunt: stimularea talamică, talamotomia pentru a ameliora tremorul, palidotomia şi transplantul de celule sau ţesuturi din substanţa neagră fetală în striat. Până acum toate metodele sunt încă în curs de evaluare şi folosirea lor trebuie să fie limitată la centrele medicale mari. Multe autorităţi medicale din SUA încearcă în mod obişnuit să amâne tratamentul cu agenţi dopaminergici, atât cât este posibil pentru a întârzia stadiile tardive, toxice ale tratamentului cu levodopa (nici o dovadă puternică nu susţine acest punct de vedere). De obicei, se începe cu selegiline, medicamentul antioxidant care previne parkinsonismul indus de MPTP la animale, în doze de 5 mg de două ori pe zi. Mai mult teoretic, multe autorităţi recomandă şi administrarea concomitentă de vitamina E (capsule). După un interval de timp, în care sunt lăsate să se manifeste efectele nedorite ale selegilinei (sunt rare), în caz că ele există la pacientul respectiv, se adaugă amantadina în doze de 100 mg de 2 ori pe zi. Dacă nu apar rezultate clinice în decurs de o lună de zile, ultimul medicament se întrerupe şi se înlocuieşte cu medicamentul anticolinergic trihexyphenidyl în doze mici, de 2 mg, de 3 ori pe zi. Dozele pot fi crescute lent conform toleranţei şi beneficiului obţinut. În final, aceşti agenţi devin incapabili să controleze simptomele parkinsonismului şi trebuie introduse fie levodopa-carbidopa, fie pergolidul (un agonist de dopamină) pentru a încerca stăpânirea bolii. Când se ajunge la acest stadiu este înţelept să se recurgă la o asistenţă în echipă în vederea îngrijirii viitoare, deoarece există câteva opţiuni pentru a maximiza beneficiile pe termen lung.

Administrate în doze mari, pe o lungă perioadă de timp, atât levodopa cât şi medicamentele anticolinergice pot produce reacţii adverse care le limitează utilizarea. Beneficiile complete ale levodopei rar durează mai mult de 5-7 ani, iar dozele mari şi folosirea îndelungată determină până la urmă mişcări anormale necontrolabile, ale trunchiului şi membrelor, numite diskinezii. Mai departe, dozele acţionează pe o perioadă mai scurtă de timp şi sunt urmate de perioade de imobilitate neprevăzută, intermitentă (efectul "OFF"). Medicamentele anticolinergice tind să producă uscăciunea mucoasei bucale, înceţoşarea vederii şi uneori, retenţie de urină; coşmarurile şi delirul din cursul zilei pot fi o consecinţă supărătoare la vârstnici.

Mulţi pacienţi devin deprimaţi în cursul evoluţiei bolii Parkinson şi unii chiar se sinucid. Medicamentele antidepresive actuale, respectiv inhibitorii recaptării serotoninei, pot ameliora aceste simptome.

Paralizia supranucleară progresivă

Aceasta este o tulburare neobişnuită a persoanelor de vârstă medie sau înaintată, caracterizată printr-o evoluţie insidioasă şi modificări degenerative progresive în ganglionii bazali, nucleii bazali şi cerebel. Semnele clinice includ o rigiditate Parkinson-like şi pierderea reflexelor de postură combinate cu rigiditatea corpului şi o distonie posturală, marcată prin extensia capului. Oftalmoplegia externă progresivă constituită la început din paralizia privirii conjugate verticale voluntare şi mai târziu a privirii laterale, este diagnostică. Concomitent se instalează răspunsurile reflexe oculocefalice tonice anormale în starea de veghe, ce sunt uşor de obţinut prin examinarea la pat. De obicei tulburările motorii sunt însoţite de demenţă moderată. Agoniştii dopaminergici aduc

uneori beneficii terapeutice, dar evoluția bolii este necruțătoare.

Boala Huntington

Boala Huntington este o afecțiune rară, transmisă autozomal dominant, cu penetrantă completă. Studii recente au reușit să localizeze gena Huntington pe cromozomul 4p16.3. A fost identificat produsul anual al genei și marcat *huntington*. Gena, ea însăși anormală, conține un exces de trinucleotid citozin-adenin-guanina, ambele determinând penetrantă 100% a bolii și servesc la aprecierea acurateții diagnosticului la purtătorii genei.

Boala Huntington afectează neuronii striatali, în special micile celule care folosesc GABA ca neurotransmițători, precum și diverse celule răspândite în cortexul lobului frontal, claustrum, subtalamus, cerebel (celulele Purkinje și nuclei dințați). Glioza este marcată. Din punct de vedere neurochimic, GABA , acetilcolina și angiotensina II scad la nivelul striatului; mai puțin drastic scad și substanța P, colecistokinina și enkefalina. Neuronii ce conțin somatostatină sunt selectiv conservați.

Tabloul clinic include în principal: diskinezie, tulburări de comportament și demență. În multe cazuri, boala debutează între 30 și 50 de ani. Simptomele motorii precoce sunt: postura distonică și rigiditatea, dar aceste tulburări vor face loc unei activități coreiforme marcate la cei mai mulți dintre adulții afectați. Lipsesc semnele de disfuncție a tractului corticospinal sau tulburările senzitive. Excentricitatea , nepotrivirea, lipsa curtoaziei, iritabilitatea excesivă și hiperactivitatea sexuală pot marca stadiile precoce. Uneori, o tulburare schizofreniformă precede cu câțiva ani tulburările motorii. Depresia este frecventă și de asemenea suicidul, în parte datorită faptului că demența modifică viața interioară și motivațiile psihologice.

Diagnosticul se bazează pe recunoașterea activității coreiforme generalizate, progresive, caracteristice, însoțită de tulburări comportamentale și de personalitate, în special la o persoană cu antecedente familiale de boală. Mutațiile spontane sunt neobișnuite, dar unele persoane afectate nu au cunoștință despre antecedentele de boală în familie. Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) efectuate în cazurile de boală pe deplin constituită, indică atrofie cerebrală, în special la nivelul caudatului și putamenului, într-un mod caracteristic bolii. Tratamentul simptomatic are ca scop reducerea mișcărilor supărătoare, cu rezerpină și baclofen. Simptomele psihiatrice pot necesita medicamente antipsihotice majore. Genetica modernă permite efectuarea unui sfat genetic adecvat pentru membrii familiilor cu cazuri recunoscute de boală, dar în lipsa măsurilor preventive, multe din persoane nu folosesc această ocazie. Principalele tulburări care intră în diagnosticul diferențial sunt: *Sindromul Gilles de la Tourette*–cel mai adesea transmis autozomal dominant; dar debutul este mai precoce, apar mai mult ticuri motorii decât coree și lipsesc tulburările mentale și de comportament. *Coreea senilă* este o boală rară ce afectează persoanele peste 60 de ani. Gena Huntington poate fi prezentă la mulți i eferentele sale și (3) boli în care afectarea cerebeloasă reprezintă doar o parte a unui proces întins de degenerescență a structurilor sistemului *nervos centr*al. Din punct de a persoanelor în vârstă. O coree reversibilă a adultului poate apărea în cadrul lupusului eritematos sau tireotoxicozei. Are un debut brutal și se remite treptat în câteva săptămâni sau luni.

Coreea Sydenham

Această boală autolimitantă, acum mai puțin frecventă, durează de obicei 2-6 luni și este considerată a fi o tulburare autoimună, legată de febra reumatică. Apare cel mai adesea la copii sub vârsta de 15 ani, dar poate uneori să afecteze femeile gravide sau persoanele cu lupus eritematos sistemic. Activitatea coreiformă din coreea Sydenham are un aspect nervos, fragmentat, uneori dificil de diferențiat de ticuri. Copiii afectați sunt neîndemânatici, adesea dizartrici și cu mers nesigur. Incapacitatea de a susține mișcările tonice, cum ar fi protruzia fermă a limbii sau susținerea fără întrerupere a unei prinderi a degetului examinatorului, este comună tuturor formelor de coree. Tratamentul este simptomatic. Atacuri recurente se produc la o treime din copiii afectați.

DISTONIA

Distonia poate apărea fie ca o componentă a unei afecțiuni primare a ganglionilor bazali, fie ca un simptom secundar unor alte condiții care afectează aceste structuri (tabelul 116-7). Distoniile cronice includ un grup de boli rare, de cauză ereditară sau sporadică. A fost identificat un număr de familii cu un marker genetic în regiunea 32 – q34 a cromozomului 9.

TABELUL 116-7 Principalele tipuri de distonii

Distonia primară		
Condiții	**Transmitere**	**Vârsta de debut**
Distonia generalizată	Autosomal-recesivă; Autosomal-dominantă, sporadică	Copilărie; Adolescență sau vârstă adultă
Distonia focală Picior-gambă-mână-braț	Ereditară sau sporadică	Cel mai frecventă la vârsta adultă, uneori mai târziu
Blefarospasm	Sporadică	În perioada înaintată a vârstei adulte
Facio-mandibulară (sindromul Meige)	Sporadică	În perioada înaintată a vârstei adulte
Torticolis spasmodic	Cel mai adesea sporadic, uneori autosomal-recesiv	Vârsta adultă. Perioada de mijloc a vârstei adulte
Distonia ocupațională	Sporadică	Stadiu inițial sau mijlociu al vârstei adulte
Crampa scriitorului		
Crampa muzicianului		
Distonia secundară		
Cronică	**Acută**	
Boala Wilson	Traumatisme craniene	
Boala Huntington	Fenotiazine	
Postencefalitică	Butirofenone	
Anoxie – ischemie cerebrală severă	Levodopa	
Intoxicație cu mangan		

Etiologia specifică şi fiziopatologia nu sunt cunoscute pentru nici una dintre aceste afecţiuni şi nici o modificare neuropatologică nu a fost găsită, constant, în creier. A fost incriminat un dezechilibru funcţional al neurotransmiţătorilor din ganglionii bazali, dar candidaţii neurochimici rămân neclari, întrucât atât excesul de dopamină cât şi presupusa blocadă a receptorilor dopaminei poate induce mişcări distonice acute tranzitorii. Distonia severă generalizată, uneori denumită distonia musculorum deformans, debutează în principal la copii şi adolescenţi, cel mai adesea începând cu poziţia în equinovarus a piciorului sau cu o flexie tonică a mâinii şi apoi extinzându-se la gât, faţă şi trunchi, sub formă de contracţii asimetrice, aproape permanente, involuntare, intense şi recurente. Mişcările care în mod caracteristic conduc la spasme prelungite determină contorsiuni bizare, cu contracturi musculo-tendinoase severe. Deformaţiile osoase rezultate pot cauza scolioza, deformaţii toracice şi o reducere în înălţime. Grade mai puţin severe de boală pot apărea în copilărie şi tind să producă disfuncţii restrictive ale membrelor superioare şi inferioare.

Torticolisul spasmodic este cea mai frecventă distonie focală. Afectează în principal muşchii gâtului şi umerilor, care se contractă bilateral şi simultan, producând o înclinaţie unilaterală, repetată a capului sau extensia capului. Ridicarea umărului şi adesea contracţia platismei poate însoţi mişcările capului şi gâtului. În formele uşoare, mişcarea poate fi stăpânită prin gestul antagonist de corecţie al bolnavului care execută o presiune pe bărbie sau occiput. În formele mai severe se produce o extindere a distoniei care va determina disfonie spastică şi distonia mână-braţ. Discuţii despre alte forme de distonie focală pot fi găsite în referinţe. Tratamentul distoniilor este nesatisfăcător. Doze mari de anticolinergice – trihexyphenidyl – pot produce ameliorare la câţiva bolnavi. Uneori carbamazepinul şi diazepamul au fost raportate ca eficiente la alţi bolnavi. Chirurgia stereotaxică acţionează pe talamus şi poate fi utilă la unii copii cu distonie generalizată severă, dar comportă un mare risc de complicaţii şi trebuie privită ca o încercare disperată. Recent, cercetătorii au raportat succese terapeutice la administrarea judicioasă, fracţionată, repetată, de toxină botulinică în muşchii perioculari la pacienţii cu blefarospasm invalidant.

DISKINEZIA

Diskinezia indusă de dopamină a pacienţilor cu boala Parkinson, trataţi cronic, a fost descrisă mai sus. Diskinezia tardivă este secundară ingestiei cronice şi adesea sevrajului de medicamente antipsihotice, antidopaminergice. Apar mişcări involuntare anormale, semiritmice la nivelul gurii (lingual-oral-bucale), trunchiului sau membrelor. Odată apărută această condiţie rămâne aproape întotdeauna permanentă. Au fost raportate câteva cazuri în care tulburarea s-a instalat la câteva zile după începerea tratamentului cu fenotiazine, însă, în majoritatea cazurilor, complicaţia apare după un tratament prelungit. Se poate instala după o perioadă de latenţă de săptămâni, luni sau chiar ani de la oprirea medicamentelor. Mişcările de la nivelul feţei constau din mestecare, scoaterea limbii şi grimase. În alte forme apar flexii şi extensii repetate ale trunchiului, contracţii succesive ale degetelor "ca un cântat la pian" şi bătăi repetate din picior în poziţie ortostatică. Se crede că etiologia acestei tulburări ar fi hipersensibilitatea receptorilor dopaminergici din ganglionii bazali. Reserpina sau, în prezenţa unei psihoze permanente, o doză mai mare de antipsihotic – antidopaminergice pot aduce uneori ameliorări parţiale. Diskinezia tardivă este o complicaţie frecventă, desfigurantă, care determină tulburări grave. Probabilitatea sa de apariţie, destul de mare, ar trebui să descurajeze folosirea fenotiazinelor, în afara problemelor medico-psihiatrice severe. Sindromul Meige, o distonie ce afectează mandibula şi partea inferioară a feţei, mimează într-un fel diskinezia tardivă, dar produce mişcări mai lente şi mai mult cu caracter de răsucire. Nu există în mod necesar antecedente de medicaţie antipsihotică. Baclofenul şi valproatul au fost raportate ca ameliorând cazuri selective de boală.

BIBLIOGRAFIE

Fahn S, Bressman SB, Brin MF, Greene P, Duroisin RC, Burke RE: Movement disorders. *In* Rowland LP (ed.): Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Baltimore, Wiliams & Wilkins, 1996, pp 695-736.

Jankovic J: The extrapyramidal disorders. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 2042-2049.

C. Principalele tipuri de ataxii cerebeloase

Cerebelul primeşte informaţii aferente de la trunchi şi membre, de la aparatul vestibulo-cohlear şi de la releele pontine derivate din tractul corticospinal descendent. Eferenţele sale sunt împărţite între nucleii vestibulari, structurile implicate în controlul motor axial şi al extremităţii distale şi în mare măsură cortexul premotor-motor prin intermediul nucleului roşu şi talamus (vezi Figura 116-3). S-a dovedit că cerebelul influenţează atât planificarea cât şi reglarea fină a mişcărilor voluntare, prin proiecţiile sale în ariile motorii corticale.

SEMNELE ŞI MECANISMELE DISFUNCŢIEI CEREBELOASE

Afecţiunile cerebelului sau ale principalelor sale căi de legătură produc simptome şi semne caracteristice ce cuprind: fatigabilitate, ataxia mersului, incapacitatea de controla mişcări succesive, perturbarea mişcărilor rapid-alternante, incapacitatea de a realiza mişcări sinergice în jurul a două sau mai multe articulaţii, tremor postural sau intenţional, dizartrie şi, posibil, nistagmus având componenta rapidă îndreptată de partea leziunii cerebeloase. Ataxiile legate de cerebel şi de principalele sale conexiuni aferente şi eferente se împart în trei categorii anatomo-simptomatice majore (Tabelul 116-8). Acestea includ: (1) boli ce afectează calea aferentă spinocerebeloasă şi căile spinale asociate, (2) boli care afectează cerebelul şi eferentele sale şi (3) boli în care afectarea cerebeloasă reprezintă doar o parte a unui proces întins de degenerescenţă a structurilor sistemului nervos central. Din punct de vedere clinic, semnele şi simptomele acestor trei categorii se suprapun uneori, dar, de obicei, este posibilă diferenţierea lor. Leziunile tumorale şi bolile demielinizante ce afectează sistemul cerebelos pot fi identificate, în mod obişnuit prin CT sau RMN. În paragrafele următoare sunt descrise principalele boli degenerative care afectează acest sistem.

TABELUL 116-8 Principalele sindroame legate de cerebel şi de conexiunile sale

I. Semne şi simtome spinocerebeloase primare

A. Ataxii spinocerebeloase ereditare (debut în copilărie sau la adolescență, evoluție cronică, puține simptome senzitive certe)
1. Defect molecular genetic incert: ataxia Friedreich (cromozomul 9) şi variantele sale
2. Defect genetic cunoscut: deficiența de α-hidroxilaza acidului fitanic (Refsum); deficiența proteinei de transfer a α-tocoferolului şi abetalipoproteinemia.

B. Ataxia spinală senzitivă dobândită (cu debut acut , subacut sau insidios): polineuropatie, poliradiculopatie senzitivă (tabes dorsal), deficiență de vitamină B12, leziuni ale măduvei spinării (ex. Scleroza multiplă, neoplazii).

II. Simptome cerebeloase primare

A. Degenerescențele ereditare autozomal-dominante şi degenerescența sporadică a adultului: atrofia olivo-ponto-cerebeloasă (în perioada inițială şi de mijloc a vârstei adulte), ataxia – telangiectazia (debut în copilărie)

B. Anomalii de dezvoltare: (debutul semnelor variază, evoluție progresivă), impresiunea bazilarei , malformația Arnold-Chiari

C. Cauze nutrițional-imunologice: (debut frecvent la vârsta adultă, evoluție acută sau subacută)
1. Ataxia cerebeloasă acută, reversibilă, parainfecțioasă a copilului
2. Degenerescența cerebeloasă alcoolic-nutrițională
3. Degenerescența paraneoplazică a cerebelului şi trunchiului cerebral

D. Leziuni cerebeloase organice (evoluție acută sau subacută): traumatisme, neoplazii, hemoragie, anoxie-ischemie, hipertemie severă

E. Intoxicații (acute, subacute sau cronice): alcool, sedative, anxiolitice, fenitoin, citostatice

III. Simptome cerebeloase plus alte simptome

A. Degenerescențe sistemice ereditare cu transmitere autozomală sau sporadice (debut în perioada mijlocie a vârstei adulte, evoluție treptată)
1. Atrofia olivoponto-cerebeloasă la care se adaugă variabil spasticitate, parkinsonism, tulburări senzitive, atrofie optică, retinită pigmentară, oftalmoplegie, demență
2. Sindromul de insuficiență autonomă Shy-Drager plus parkinsonism plus ataxie (atrofie sistemică multiplă)

B. Afecțiunile sistemice dobândite ce afectează cerebelul şi alte sisteme (ex. cancer, abcese)

Afectarea spinocerebeloasă produce o ataxie cu bază largă de susținere, datorită afectării căilor ascendente proprioceptive spinocerebeloase. În formele cele mai grave, pacientul are un mers nesigur, păşind neregulat, tropăind pe podea deviind dintr-o parte în alta. Fibrele aferente groase, legate de sensibilitatea mioartrokinetică şi vibratorie, degenerează, conducând la rombergism însoțit de abolirea reflexelor osteotendinoase. Uneori, ca urmare a afectării căilor corticospinale descendente rezultă reflexele patologice, în timp ce lezarea directă a cerebelului afectează coordonarea, atât a mușchilor oculomotori cât şi ai membrului superior.

În interiorul cerebelului lezarea sau degenerescența *zonei floculo-nodulare* situată median posterior, produce o ataxie cu baza îngustă, cu tendința de cădere pe spate şi nistagmus la privirea laterală şi, uneori, la privire în jos. Disfuncția *vermisului* sau *lobului anterior* este mai frecventă şi însoțeşte tumorile cerebeloase profunde de linie mediană deficiențele nutriționale legate de alcool sau degenerescența paraneoplazică. O ataxie cu bază largă şi membre inferioare spastice este însoțită adesea, în cazurile severe de un tremor oscilant, ritmic susținut al trunchiului şi membrelor inferioare (titubare). Reflexele osteotendinoase tind să fie accentuate, dar nistagmusul este rar, cu excepția cazurilor în care nucleii vestibulari sunt afectați concomitent de o boală Wernicke.

Leziunile emisferice laterale determină în mod tipic semne subtile, constând dintr-o uşoară necoordonare ipsilaterală şi probabil hipotonie. Dacă ele afectează direct nucleii planşeului cerebelos sau căile eferente vor determina la nivelul membrelor superioare semnele clasice de necoordonare cerebeloasă şi tremor descrise în primul paragraf al acestei secțiuni. Leziunile expansive care determină compresia sau infiltrarea trunchiului cerebral adiacent, produc în plus cefalee, greață, vomă, tulburări de nervi cranieni sau disfuncții de tracturi lungi.

DEGENERESCENȚE CEREBELOASE PRIMARE

Multe tipuri de leziuni, deficiențe sau traumatisme pot afecta funcția cerebeloasă, dar cele care derivă din factori genetici pun cele mai mari probleme. Degenerescențele primare sunt reprezentate de un grup de afecțiuni degenerative sistemice rare, cu caracter heterogen, în care moartea axonilor neuronilor afectează variat aferențele cerebelului, cerebelul însuşi şi adesea structurile SNC conectate sinaptic. Acest grup este frecvent denumit atrofia *olivo-ponto-cerebeloasă*. În majoritatea variantelor de boală a fost descoperit un cromozom anormal, iar în multe cazuri a fost identificată gena specifică şi, uneori, produsul anormal al genei. Deşi pot fi identificate sindroame de degenerescența spinocerebeloasă şi cerebeloasă primară mai mult sau mai puțin distincte,

TABELUL 116-9 Principalele cauze de ataxii spinocerebeloase şi cerebeloase la adolescenți şi adulți

I. Non-ereditare

A. Infecții
1. Parainfecții la copii (reversibile) asociate cu infecții virale (rujeola)
2. Degenerescența cerebeloasă paraneoplazică (anticorpi anti-Yo)
3. Stadiu precoce la boala Creutzfeld-Jakob (prionică)

B. Metabolice
1. Sistemice: encefalopatia hepatică, hiperamoniemia, hipotiroidia
2. Boli mitocondriale (Ramsay-Hunt, sindromul Kearns Sayre, epilepsia mioclonică cu fibre roşii zdrențuite
3. Deficit de reparare a ADN
4. Infarct cerebelos sau hemoragie
5. Deficiență de tiamină de cauză alcoolică
6. Boli demielinizante şi carențiale (vit.B12)
7. Anoxie severă şi hipertermie

II. Ereditare

1. Ataxii autozomal-recesive: Friedreich (predominant la copii şi adolescenți)
2. Ataxii autozomal-dominante cu debut tardiv: atrofia olivo-ponto-cerebeloasă şi variantele sale.

diversele boli se pot suprapune considerabil în ceea ce priveşte neuropatologia lor, fenotipurile putând fi deosebite clinic. Condiţiile asociate includ: atrofia musculară peronieră, alte neuropatii degenerative, paraplegia spastică ereditară, boala de neuron motor, forme atipice de parkinsonism şi insuficienţă autonomă progresivă de tip Shy-Drager.

Asemenea combinaţii sunt denumite uneori atrofii multisistem. Majoritatea degenerescenţelor SNC sunt rare, dar anomaliile moleculare specifice ale acestora sunt rapid descoperite. Trei dintre tipurile autozomale, deşi posedă gene localizate pe cromozomi diferiţi, prezintă pe gena anormală secvenţe repetitive citozină-adenină-guanină anormal de lungi. În următoarea secţiune sunt descrise tipurile cele mai frecvente; referinţele conţin discuţii mai în detaliu, cât şi descrieri ale unor entităţi mai rare.

Ataxia Friedreich

Ataxia Friedreich, prototipul degenerescenţei spinocerebeloase, afectează copiii şi adulţii tineri. Sindromul poate fi produs de mai multe defecte, dar gena responsabilă pentru cele mai frecvente fenotipuri este situată pe cromozomul 9. Poate fi transmisă fie autozomal-dominant, fie autozomal-recesiv, dar cazurile sporadice sunt frecvente. Pierderile neuronale afectează ganglionii de la nivelul rădăcinii dorsale şi celulele spinale de origine a tracturilor spinocerebeloase, degenerescenţa debutând caudal şi progresând rostral. Pierderile axonale şi demielinizarea afectează nervii spinali, cordoanele posterioare şi tracturile spinocerebeloase la fel ca şi tractul corticospinal descendent. În unele cazuri există pierderi axonale în cerebel şi uneori în nucleii trunchiului cerebral.

Ataxia Friedreich se caracterizează printr-un debut insidios, de obicei înaintea vârstei de 10 ani şi progresează în ritm constant. Mulţi pacienţi devin incapabili să meargă neasistaţi, în cursul celei de-a treia decade. Sensibilitatea mioartrokinetică şi vibratoare este pierdută iniţial la nivelul membrelor inferioare şi aceasta, plus leziunile corticospinale conduc la creşterea ataxiei senzitivo-motorii cu mers nesigur, însoţită de membre inferioare hipotone, atrofice, cu areflexie şi răspuns cutanat plantar în extensie. Până la vârsta de 20 de ani majoritatea pacienţilor dezvoltă dizartrie şi mulţi pot prezenta nistagmus. Modificările ortopedice includ un pes cavus (picior scobit) caracteristic (care poate afecta unii membri ai familiei ca semn unic de anomalie genetică) la fel ca şi scolioza – uşoară până la moderată – şi uneori bolta palatină înaltă. Scăderea inteligenţei afectează unii pacienţi de la debut, în timp ce câţiva încep să se deterioreze mental pe măsură ce trec de vârsta de 20 de ani. Mai puţin frecvent se asociază şi alte anomalii: atrofie optică, degenerescenţa retiniană, surditate şi degenerescenţa celulelor din cornul anterior. Mulţi pacienţi dezvoltă cardiomegalie şi prezintă tulburări de conducere pe electrocardiograma (ECG). Unii dezvoltă insuficienţa cardiacă, puţini supravieţuiesc peste vârsta de 40 de ani. De obicei diagnosticul se pune pe aspectul pacientului şi examenul fizic. Dintre testele de laborator, nici unul nu este specific cu excepţia celor din sindroamele asociate cu deficienţe specifice , majoritatea apărând suficient de distincte clinic pentru a iniţia un studiu biochimic adevărat. Potenţialele vizuale evocate sunt anormal de lente în cele mai multe cazuri, fie de ataxie spinocerebeloasă, fie de ataxie cerebeloasă primară, iar potenţialele somatosenzitive evocate tind să fie în mod caracteristic încetinite în ataxia Fredreich, dar nu şi în atrofia olivo-ponto-cerebeloasă. Lichidul cefalorahidian este normal.

Ataxia Roussy-Lévy se aseamănă destul de mult cu ataxia Friedreich, cu excepţia faptului că această condiţie are o evoluţie mult mai lentă, adesea progresând puţin în perioada vârstei adulte. Reflexele osteotendinoase împreună cu simţul poziţiilor şi cel al vibraţiilor* sunt conservate şi nu se produc reflexe cutanate plantare în extensie. Alţi membri ai familiei pot prezenta semnele atrofiei musculare peroniere mai frecvent, sau paraplegii spastice ereditare.

*sensibilitatea mioartrokinetică şi vibratorie

Degenerescenţa olivo-ponto-cerebeloasă

Această categorie largă include un grup de boli degenerativ progresive rare ale adultului care determină disfuncţie cerebeloasă cu sau fără semne de degenerescenţă în alte sisteme senzitivo-motorii; măduva spinării, căile eferente cerebeloase, ganglionii bazali, sistemul nervos autonom, nervii optici şi chiar cortexul cerebral.

Anatomo-patologic, cea mai frecventă caracteristică a acestui grup de boli, este degenerarea olivei inferioare şi nucleilor de releu ponto-cerebeloşi, cu degenerescenţa şi demielinizarea axonilor lor, care urcă spre cerebel. Anomalii mai puţin frecvente afectează neuronii şi axonii lor în structurile neurologice mai îndepărtate şi, care sunt menţionate mai sus. Degenerescenţa ganglionilor bazali şi a neuronilor vegetativi centrali este de obicei marcată în varianta Shy-Drager.

Degenerescenţa olivo-ponto-cerebeloasă poate afecta orice sex, uneori de la vârsta de 20 de ani, dar cel mai adesea începe între 40 şi 60 de ani. Transmiterea este în principiu autozomal-dominantă deşi cazurile sporadice nu sunt rare. Mai mult, genotipuri identice dau naştere la fenotipuri diferite. Locusurile genetice în mod obişnuit asociate cu ataxia autozomal dominantă sunt: 6p22-p23, 12p12-ter. 12q23-24.1, 16q24-ter, 14q24-q32 şi 14q24.3-qter. Trei din acestea conţin tripletul repetitiv CAG anormal. Evoluţia este relativ rapidă şi cei mai mulţi pacienţi devin total dependenţi în 6 ani de la debut. Simptomele şi semnele iniţiale includ o ataxie cu baza relativ largă de susţinere, însoţită de o incoordonare a membrelor superioare şi dizartrie. Dismetria rămâne de obicei mai marcată la membrele inferioare decât la cele superioare. Membrele devin hipotone, dar reflexele osteotendinoase sunt conservate, exceptând cazurile când se produce degenerescenţa măduvei spinării. Mulţi pacienţi dezvoltă nistagmus. Printre bolnavii care prezintă afectarea ganglionilor bazali, semnele parkinsoniene apar în stadiile moderat avansate de boală. Semnul Babinski şi alte manifestări de disfuncţie ale tractului corticospinal apar tardiv, în cazul în care apar. Unii pacienţi dezvoltă mioclonii palatale. Demenţa funcţională se instalează în stadiile avansate, la aproximativ 1/3 din bolnavi. Nu există nici un test specific pentru a diagnostica degenerescenţa olivo-ponto-cerebeloasă. Potenţialele auditive evocate din trunchiul cerebral sunt anormale în majoritatea cazurilor. Diagnosticul diferenţial necesită cunoaşterea condiţiilor prezentate în secţiunile II şi III ale tabelului 115-8. RMN evidenţiază de obicei atrofia cerebeloasă şi pontina şi exclude alte leziuni organice. Sindroamele paraneoplazice sunt prezentate în

capitolul 120. Etiologia fiind necunoscută, poate fi administrat doar un tratament simptomatic.

Ataxia-telangiectazia

Această tulburare afectează măduva spinării, cerebelul şi funcţiile ganglionilor bazali. Boala debutează în prima copilărie, fiind moştenită ca o ţară autozomal-recesivă, gena fiind localizată pe cromozomul 11q. Sunt caracteristice ataxia progresivă a mersului, incoordonarea membrelor superioare, coreatetoza facială şi a extremităţilor şi opsoclonusul. Majoritatea copiilor afectaţi devin dependenţi de căruciorul pe roţile şi încep să prezinte retardare mintală în jurul vârstei de 20 de ani. Telangiectazii proeminente se instalează pe conjunctive, urechi, nas şi regiunea obrajilor. Boala include hipoplazia timică cu deficienţă severă de IgA. Pacienţii prezintă foarte frecvent tulburări endocrine, infecţii respiratorii, aberaţii cromozomiale şi neoplazii. Exitusul se produce în majoritatea cazurilor înaintea vârstei de 20 de ani.

BIBLIOGRAFIE

Harding AE: Cerebellsr and spinocerebellar disorders. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds.): Neurology in Clinical Practice. 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996, pp 1773-1792.

Rosenberg RN: Autosomal dominant cerebellar phenotypes: The genotype has settled the issue. Neurology 1995; 45:1-5.

D. Leziunile mecanice ale coloanei vertebrale şi măduvei spinării

Măduva spinării leagă creierul cu structurile neurologice ce deservesc trunchiul şi membrele. Ea transportă fibrele senzitive de la periferie la creier şi comenzile motorii, incluzând şi pe cele care controlează funcţiile vegetative (ex. vezica urinară, intestin) de la creier la periferie. Fibrele care conduc diferitele tipuri de sensibilitate (ex. durere, temperatura, vibraţii, poziţie) sunt grupate în diverse căi din măduva spinării. Mai mult, diferitele tipuri de sensibilitate trec de partea opusă la diverse niveluri medulare. Fibrele motorii descendente ce sunt situate contralateral faţă de nucleii ţintă din creier devin ipsilaterale în măduva spinării (vezi Fig.116-1). Drept rezultat, tulburările senzitive şi motorii disociate marchează sindroamele măduvei spinării şi ajută pe cel care examinează să identifice localizarea leziunii, atât în direcţie cefalo-caudală (ex. slăbiciunea braţului implică o leziune a măduvei cervicale, paraplegia, o leziune toracică sau lombară) cât şi în plan transvers. O asemenea localizare poate sugera de asemenea şi diagnosticul. De exemplu, sindromul Brown-Séquard este depistat frecvent în tumorile extradurale şi mielopatia de iradiere, în timp ce o leziune medulară centrală sau de comisură anterioară sugerează un traumatism sau siringomielia.

TABELUL 116-10 Semnele clinice ale leziunilor măduvei spinării

Sediu anatomic	Constatările neurologice	Exemple din patologie
Mielopatia transversă	Paraplegie sau tetraplegie, cu pierderea sensibilităţii şi a funcţiilor vegetative	Traumatisme, compresie medulară prin tumori
Sindromul Brown-Sequard (hemisecţiune medulară)	Hemipareza spastică ipsilaterală sau numai o pareză a membrului inferior cu pierderea sensibilităţii profunde şi a sensibilităţii termoalgice de partea opusă	Mielopatie de iradiere
Sindromul de cordon postero-lateral	Parapareza spastică cu pierderea sensibilităţii profunde dar cu conservarea sensibilităţii termoalgice	Scleroza multiplă; mielopatia din SIDA
Sindromul medular anterior	Tetrapareza spastică sau parapareza cu pierderea sensibilităţii termoalgice dar cu păstrarea sensibilităţii profunde	Ocluzia arterei spinale anterioare
Sindromul medular central (cervical)	Slăbiciune flască a braţelor cu membre inferioare normale ± pierderea sensibilităţii termoalgice	Traumatisme (hematomielia)
Sindromul de comisură anterioară	Pierderea bilaterală a sensibilităţii termoalgice, cu sau fără slăbiciune flască, uneori segmentele sacrale sunt conservate	Siringomielia

NEOPLASMELE MĂDUVEI SPINĂRII

Masele tumorale care determină tulburări ale rădăcinilor nervoase sau ale măduvei spinării pot avea originea în compartimentele paravertebral, extradural, intradural sau intramedular. Multe neoplasme care determină compresia măduvei spinării sunt extradurale sau metastatice. Multe neoplazii extradurale îşi au originea în corpurile vertebrale şi comprimă rădăcinile spinale sau măduva, fără a le invada. Multe neoplazii intradurale pot cauza de asemenea simptome prin compresia rădăcinilor spinale sau a măduvei fără invazie , dar, spre deosebire de neoplaziile extradurale, majoritatea sunt benigne şi cresc foarte lent. Neoplaziile intramedulare produc simptome atât prin invazie cât şi prin compresia structurilor spinale; tumorile pot fi fie benigne, fie maligne.

Tumorile paravertebrale

Leziunile neoplazice care îşi au originea sau metastazează în spaţiul paravertebral extraspinal, determină adesea probleme neurologice complexe şi grave. Tumora se poate extinde longitudinal în spaţiul paravertebral, comprimând progresiv

rădăcinile nervoase, pe măsură ce masa tumorală creşte. Uneori tumora se poate extinde prin gaura intervertebrală şi comprimă nu numai rădăcinile nervoase, ci şi măduva spinării. Rareori, simptomele medulare pot fi cauzate de ischemia rezultată prin compresia arterelor radiculare care irigă măduva spinării. Dacă tumora e situată lateral de spaţiul vertebral cel mai apropiat, ea poate comprima plexurile brahial, lombar sau sacral, determinând simptome similare cu cele ale compresiei radiculare, dar cu o dispoziţie diferită a deficitului motor şi a tulburărilor de sensibilitate.

Simptomatologia tumorilor extravertebrale debutează insidios cu durere severă, adesea cu caracter de arsură. Durerea este localizată lateral de coloana vertebrală şi iradiază "în bandă", în dermatomul sau dermatoamele afectate. Dacă leziunea afectează rădăcinile toracice sau abdominale, modificările obiective de sensibilitate şi tulburările motorii sunt minime, dar tulburările vegetative pot fi marcate şi pot constitui uneori singurul semn neurologic. Hiperhidroza "în bandă" ce coincide cu zona dureroasă este înalt sugestivă pentru diagnostic. Când tumora afectează rădăcinile cervicale sau lombare, durerea este curând urmată de amorţeli în vârful degetelor, însoţite de slăbiciune şi diminuarea reflexelor, în funcţie de rădăcinile implicate. Tulburările vegetative ce cuprind anhidroza sau hiperhidroza pot afecta braţul sau membrul inferior, în timp ce sindromul Horner şi/sau paralizia diafragmatică însoţesc adesea tumorile paravertebrale cervicale sau toracice superioare. Diagnosticul de tumoră paravertebrală este cel mai bine stabilit pe baza RMN efectuat la nivelul sugerat de examenul fizic. RMN poate indica de asemenea, dacă leziunea s-a dezvoltat prin gaura intervertebrală sau a erodat corpurile vertebrale. Diagnosticul diferenţial al tumorilor paravertebrale include câteva boli care pot cauza durere paravertebrală cu sau fără compresia rădăcinilor nervoase. Sindroamele de tensiune musculară psihofiziologică adesea produc durere lombară paravertebrală sau durere cervicală. În unele cazuri pot fi iradieri ale durerii, dar de obicei nu respectă un dermatom. Examenul clinic relevă contractura musculară, care uneori poate fi ameliorată prin injectarea punctelor trigger cu soluţie salină sau anestezic local. Ameliorarea temporară a durerii după asemenea injecţii nu implică faptul că lipseşte o boală organică, deoarece punctele trigger pot de asemenea să fie o reacţie la afectarea medulară sau radiculară. În sindromul de tensiune musculară, tulburările motorii, vegetative sau de sensibilitate sunt absente. Bolile rinichiului sau ale altor viscere din regiunea retroperitoneală pot cauza dureri similare cu cele ale tumorilor paravertebrale, dar, de obicei, durerea nu iradiază şi nu se asociază cu tulburări motorii, senzitive sau vegetative. Percuţia viscerului afectat provoacă durere, care are de obicei un caracter surd, profund, mai degrabă decât un caracter de arsură ca în leziunile neurogene. Neuropatiile prin compresie mecanică pot mima simptomele unei tumori paravertebrale.

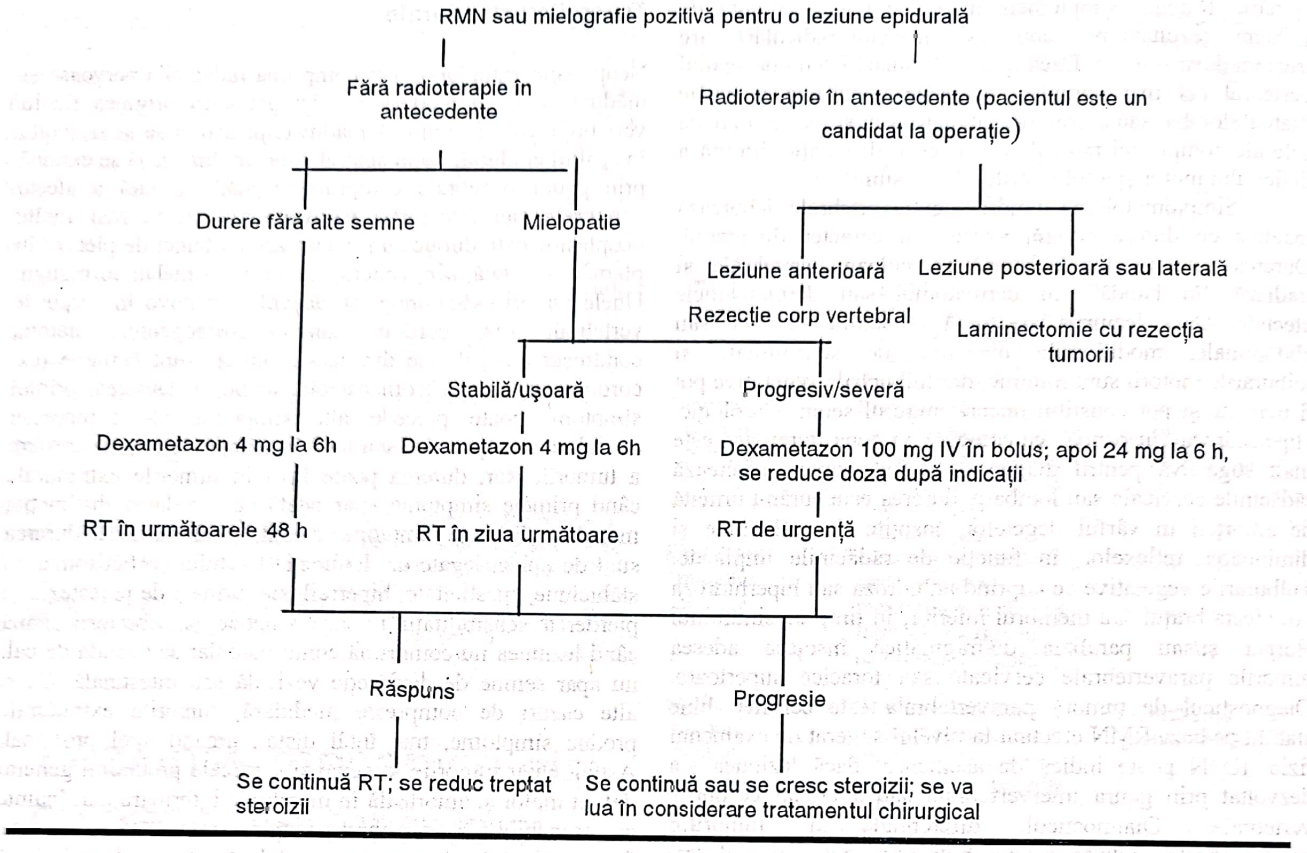
Atitudinea terapeutică faţă de tumorile paravertebrale depinde de diagnostic. La pacienţii cu cancer, în special limfoame sau carcinoame de sân sau pulmonare, tumora poate fi considerată o metastază şi tratată prin iradiere, şi dacă este posibil, cu citostatice. Dacă pacientul nu are o leziune primară cunoscută poate fi încercată rezecţia, atât pentru a stabili diagnosticul, cât şi pentru a decomprima rădăcinile nervoase. Odată ce este stabilit diagnosticul prin biopsie, se poate alege una din hotărârile următoare: iradiere sau chimioterapie.

Tumorile extradurale

Neoplaziile extradurale pot comprima rădăcinile nervoase şi măduva în două moduri. Ele îşi pot avea originea fie în vertebrele care înconjoară măduva spinării şi să se dezvolte în spaţiul epidural, fie în spaţiul paravertebral şi să se extindă prin gaura vertebrală comprimând măduva, fără a afecta vertebrele sau structurile paravertebrale. Cele mai multe neoplasme extradurale sunt metastaze cu punct de plecare în plămân, prostată, sân, rinichi sau ale unui melanom malign. Unele tumori extradurale se dezvoltă de novo în corpurile vertebrale (ex. cordom, sarcom osteogenic, mielom, condrosarcom). Puţine din aceste tumori sunt benigne (ex. cordom, osteom, osteom osteoid, angiom). Durerea, primul simptom, poate precede alte simptome ale compresiei medulare cu săptămâni sau luni, în funcţie de rata de creştere a tumorii. Rar, durerea poate lipsi în tumorile extradurale când primele simptome apar odată cu instalarea disfuncţiei medulare. Primele simptome medulare, altele decât durerea sunt de obicei legate de disfuncţia tractului corticospinal cu slăbiciune, spasticitate, hiperreflexie, urmate de parestezii cu pierderea sensibilităţii mioartrokinetice şi vibratorii. Până când leziunea nu comprimă conul medular sau coada de cal, nu apar semne de disfuncţie vezicală sau intestinală. Ca şi alte cazuri de compresie medulară, tumorile extradurale produc simptome, mai întâi distal, urcând apoi proximal. Astfel, chiar tumorile toracice şi cervicale produc în general deficit motor şi amorţeală în membrele inferioare mai înainte ca trunchiul şi membrele superioare să fie afectate. Diagnosticul de compresiune medulară extradurală trebuie să fie suspectat pe baza istoricului durerii, urmată de semnele şi simptomele disfuncţiei medulare şi confirmat prin investigaţii imagistice. La aproximativ 85% din pacienţii cu compresie medulară extradurală, radiografiile simple pot evidenţia leziuni osoase la nivelul compresiei. La puţinii pacienţi rămaşi, scintigrafia osoasă sau CT sau RMN pot demonstra o leziune uşoară. Diagnosticul de compresie medulară extradurală poate fi pus fie pe baza RMN, fie pe baza mielografiei. Diagnosticul diferenţial al tumorilor extradurale include bolile inflamatorii ale osului şi abcesele epidurale (ex.: tuberculoza vertebrală, osteomielita bacteriană), hematoamele epidurale acute sau subacute, herniile de disc, spondiloza şi, foarte rar, hematopoieza extramedulară (la pacienţii cu anemii cronice severe) sau lipomatoza epidurală (la pacienţii trataţi cronic cu hormoni steroizi). Un diagnostic definitiv se pune pe biopsia efectuată în cursul intervenţiei chirurgicale de decompresiune sau prin biopsie percutană a corpului vertebral afectat.

Tratamentul tumorilor extradurale se face în funcţie de originea lor. Majoritatea neoplaziilor care determină compresie medulară extradurală sunt maligne şi progresează rapid. De aceea diagnosticul precoce şi tratamentul susţinut de urgenţă al compresiei medulare extradurale sunt obligatorii (Tabelul 116-11). Tratamentul include corticosteroizi (dexametazona 16-100 mg pe zi) pentru a reduce edemul medular. La pacienţii care nu se ştiu suferinzi de o tumoră primară, boala metastatică rămâne principala cauză de compresie medulară extradurală

TABELUL 116-11 Atitudinea terapeutică în compresia medulară metastatică



IV=intravenos; MRI=imagine magnetică rezonantă; RT=terapie de radiație.

dar un diagnostic cert poate fi pus doar pe biopsie.

Acești pacienți trebuie să înceapă corticoterapie cu excizia tumorală (cât de mult este posibil), atât în scop diagnostic, cât și terapeutic. Când un neoplasm primar a fost deja diagnosticat, tratamentul constă din radioterapie și chimioterapie (dacă un agent citostatic eficient este disponibil). Tumorile extradurale benigne necesită tratament chirurgical și, de obicei, pot fi complet rezecate.

Tumori intradurale extramedulare

Multe din tumorile intradurale sunt benigne. *Meningioamele* și neurofibroamele sunt două din tipurile cele mai frecvente. Teratoamele, chisturile arahnoidiene și lipoamele sunt mai puțin frecvente. Meningioamele apar în special la femeile de vârstă mijlocie sau înaintată, în special la nivelul măduvei toracale. O altă localizare frecventă este foramen magnum. Meningioamele cresc lent. Durerea este primul simptom care apare la mulți pacienți, dar în aproximativ 25% din cazuri, dezvoltarea tumorii nu produce durere. Deoarece meningioamele sunt situate adesea pe fața posterioară a măduvei, parestezиile și tulburările de sensibilitate cu debut distal la membrele inferioare sunt un simptom precoce frecvent și adesea se confundă cu o neuropatie periferică. Totuși, pe măsură ce boala progresează, apariția semnelor de disfuncție a tractului corticospinal indică originea medulară a simptomatologiei; chiar și atunci când semnele și simptomele medulare sunt evidente, lipsa ocazională a durerii poate îndrepta diagnosticul mai curând spre o boală degenerativă sau demielinizantă, cum ar fi scleroza multiplă, în loc să o îndrepte spre un neoplasm. La pacienții cu meningioame puncția lombară cu examinarea LCR, evidențiază o proteinorahie crescută, cu mult deasupra valorii găsite în bolile degenerative sau demielinizante. RMN cu contrast stabilește de obicei diagnosticul. Tratamentul constă în rezecția chirurgicală a meningiomului cu decompresia măduvei. Deoarece tumora crește lent și măduva se poate adapta la compresiune, chiar pacienții cu tulburări neurologice severe se refac adesea complet.

A doua cauză, în ordinea frecvenței, de compresie medulară intradurală este *neurofibromul*. Deoarece această tumoră își are originea în rădăcina dorsală, durerea radiculară este adesea un simptom, precedând compresia medulară cu luni sau ani. Atunci când se dezvoltă compresia medulară, ea progresează lent. Unii pacienți cu neurofibroame spinale suferă de neurofibromatoza (vezi capitolul 122). Deoarece neurofibroamele se dezvoltă în gaura intervertebrală, determină o lărgire a acesteia, modificare ce poate fi sesizată pe o radiografie corect poziționată. Proteinorahia este aproape întotdeauna crescută. Diagnosticul este stabilit prin RMN. Extirparea chirurgicală a leziunii conduce de obicei la vindecare.

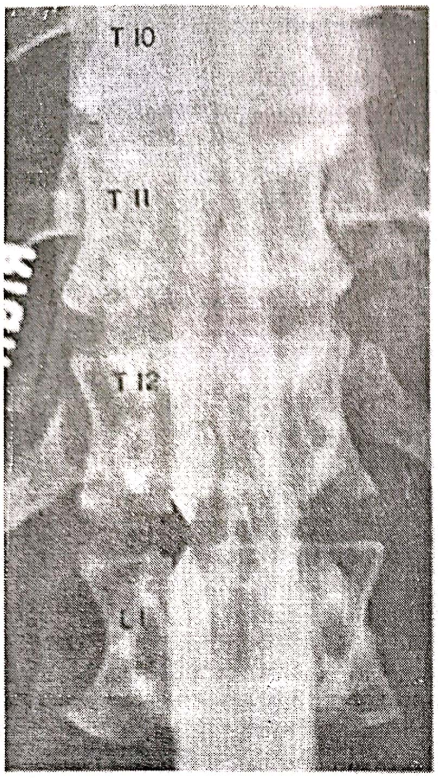


Fig.116-4.

O metastază intramedulară. Un bărbat cu carcinom pulmonar cu celule mici, aflat în remisiune, acuză slăbiciune progresivă a membrelor inferioare, cu tulburări sfincteriene (pierderea controlului vezical şi anal) şi ale funcţiei sexuale. Mielografia cu metrizamide evidenţiază o lărgire la nivelul conului medular (*săgeata*) indicând o metastază medulară hematogenă.

Uneori, tumorile metastatice care afectează leptomeningele determină mase tumorale intradurale, dar extramedulare.

Durerea este aproape întotdeauna un semn precoce marcat şi compresia medulară se dezvoltă mult mai rapid decât în cazul tumorilor intradurale benigne. În plus, la examenul LCR se constată prezenţa de celule maligne. Glicorahia poate fi scăzută, iar proteinorahia crescută. Tratamentul neoplaziilor intradurale maligne este radioterapia şi chimioterapia. Extirparea chirurgicală completă este aproape întotdeauna imposibilă.

Tumorile intramedulare

Cele mai frecvente tumori intramedulare sunt astrocitoamele (de obicei benigne) şi ependimoamele. Alte tumori care produc uneori leziuni spinale intramedulare sunt hemangioblastoamele, lipoamele şi metastazele (Fig.116-4). Durerea este un simptom precoce în tumorile intramedulare, iar semnele disfuncţiei spinale progresează lent sau rapid în funcţie de caracteristicile tumorii.

Tumorile intramedulare sunt adesea asociate cu siringomielia, cavitatea fiind localizată uneori la distanţă de tumora primară şi determinând propriile simptome de disfuncţie medulară. Diagnosticul este stabilit prin RMN. La unii pacienţi cu leziuni intramedulare benigne cu evoluţie îndelungată, radiografiile simple de coloană pot indica lărgirea canalului spinal şi eroziunea pediculilor. Diagnosticul diferenţial include abcesele intramedulare şi siringomielia fără tumoră. Un diagnostic definitiv este stabilit prin biopsie. Este posibilă extirparea chirurgicală cu succes a tumorilor intramedulare, în special în cazul ependimoamelor şi hemagioblastoamelor, dar uneori şi în cazul glioamelor. Este nevoie de un chirurg foarte experimentat, care să extirpe tumora fără a creşte deficitele neurologice. Dacă tumora nu poate fi excizată complet, iradierea postoperatorie poate întârzia recidivele.

Tulburările vasculare ale canalului spinal

Toate tulburările vasculare extradurale, intradurale şi intramedulare pot determina compresie medulară. Cea mai frecventă şi mai severă afecţiune vasculară extradurală este *hematomul spinal epidural.* Hemoragia în spaţiul epidural spinal se poate produce spontan sau poate fi asociată cu traumatisme, diateze hemoragice sau malformaţii vasculare. Condiţia apare în special la pacienţii trataţi cu anticoagulante. Poate apărea uneori în urma puncţiei lombare la pacienţii cu tulburări de hemostază sau la cei care primesc tratament anticoagulant. De obicei hemoragia îşi are originea în plexul venos epidural şi tinde să formeze o colecţie sanguină deasupra dorsum-ului medular acoperind câteva segmente. Tabloul clinic este caracterizat printr-un debut brutal sau rapid, cu durere severă, localizată în regiunea lombară şi disfuncţie medulară ce conduce adesea la paraplegie completă sau la simptomele sindromului de "coadă de cal" în câteva ore. Dacă pacientul are o tulburare de hemostază cunoscută, diagnosticul clinic este uşor de stabilit. La pacienţii fără tulburări de hemostază cunoscute, diagnosticul diferenţial include abcesul epidural acut şi mielopatia transversă acută. Cei mai mulţi pacienţi care au dezvoltat compresie medulară necesită evacuarea chirurgicală de urgenţă a hematomului. Cu cât se întârzie mai mult decompresia, cu atât recuperarea este mai puţin posibilă.

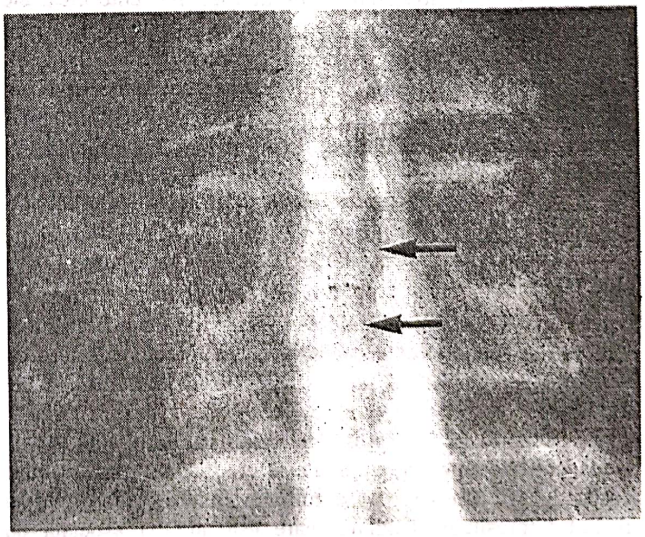


Fig.116-5
Malformaţie arterio-venoasă spinală. Mielografia cu metrizamide demonstrează prezenţa de vase anormale (vezi săgeţile) la suprafaţa măduvei.

Malformațiile arterio-venoase spinale pot determina simptome prin hemoragie (Fig.116-5), compresie sau ischemie. Hemoragia subarahnoidiană spinală se caracterizează printr-un debut brutal cu durere lombară adesea cu o componentă radiculară, cu sau fără dezvoltarea semnelor de compresie medulară. Diagnosticul de hemoragie subarahnoidiană spinală se poate suspecta adesea clinic, deoarece simptomele debutează cu durere lombară mai degrabă decât cu cefalee, ca în hemoragia intracraniană. Malformațiile vasculare din interiorul substanței măduvei spinării pot da naștere la hemoragie intramedulară (hematomielie) cât și la hemoragie subarahnoidiană. Cel mai frecvent debut este instalarea brutală a unei mielopatii transverse parțiale sau complete.

Malformațiile arterio-venoase spinale pot comprima treptat măduva sau pot produce episoade de ischemie spinală. În asemenea cazuri pacienții prezintă o simptomatologie lent progresivă sau care se înrăutățește episodic. Exacerbarea tranzitorie a simptomelor se poate produce în asociere cu perioadele menstruale sau sarcina.

O recuperare funcțională parțială sau completă se poate obține după episoadele de ischemie spinală sau chiar după mici hemoragii. Localizarea neschimbată a crizelor și intensitatea durerii pot fi de ajutor în diferențierea simptomelor cauzate de malformațiile arterio-venoase, de cele determinate de alte afecțiuni neurologice recurente cum ar fi scleroza multiplă. RMN identifică de obicei malformația arterio-venoasă. Progresele efectuate în microchirurgie și neuroradiologie invazivă au crescut șansele de extirpare sau obliterare într-un mod satisfăcător.

AFECȚIUNILE CONGENITALE ALE COLOANEI VERTEBRALE

Anomaliile congenitale ale coloanei vertebrale sunt frecvente și adesea întâlnite pe radiografiile pacienților, cu sau fără durere cervicală sau lombară. Unele anomalii congenitale cum ar fi spina bifida ocultă sunt atât de frecvente încât ele sunt considerate ca variante ale normalului și nu sunt probabil niciodată responsabile în sine de durere lombară. Alte anomalii congenitale, de obicei asimptomatice care pot produce dureri cervicale sau lombare sunt tropismul fațetelor (defect de aliniere a fațetelor pe cele două părți ale corpului vertebral corespondent); câteva autorități medicale consideră că aceasta crește stress-ul rotațional la nivelul fețelor articulare și pot cauza durere lombară; vertebra de tranziție (ex.: sacralizarea unei vertebre lombare sau lombarizarea unei vertebre sacrale) alterând mecanica vertebrală, conducând la instabilitate, stress mecanic și uneori la durere lombară și spondilolisthesis (alunecarea înainte a unui corp vertebral într-un altul, produsă de un defect între fețele articulare).

Un al treilea grup de anomalii congenitale ale coloanei vertebrale sunt capabile să producă nu numai dureri cervicale sau lombare, ci și tulburări neurologice. Acestea includ impresiunea bazilarei care este adesea asociată cu malformația Arnold-Chiari. Scolioza sau cifoza severă, stenoza congenitală a canalului lombar sau cervical, menigocelul anterior și lateral și diastematomielia determină dureri lombare și disfuncții neurologice.

Anomalii ale joncțiunii cranio-cervicale

Impresiunea bazilarei constă dintr-o invaginație a procesului odontoid în foramen magnum. Uneori condiția își are originea în osul occipital, care suferă un proces de înmuiere datorat bolii Paget, displaziei fibroase sau unui neoplasm. Mult mai frecvent impresiunea bazilară se produce ca un defect congenital adesea asociat cu anomalii de foramen magnum, malformație Arnold-Chiari sau siringomielia. Simptomele impresiunii bazilare congenitale pot fi întârziate până în a treia sau a patra decadă de viață și reflectă prezența fie a unei compresii ischemice a arterei vertebrale fie a unei compresii – deplasări directe medulo-pontine. Cefaleea occipitală, vertijul, nistagmusul, dizartria, disfagia, ataxia, tulburările controlului respirator central și semnele de tracturi lungi debutează insidios și progresează treptat. Mulți pacienți dezvoltă hidrocefalie obstructivă secundară. Diagnosticul este sugerat de examenul clinic, la care se adaugă prezența unui gât anormal de scurt. RMN evidențiază nu numai protruzia procesului odontoid deasupra lui foramen magnum, dar poate identifica de asemenea prezența unei malformații Arnold-Chiari.

Malformația Arnold - Chiari este o tulburare de dezvoltare constând în deplasarea prin foramen magnum a amigdalelor cerebeloase cu (tip II) sau fără (tip I) elongația bulbului și a porțiunii terminale a ventriculului IV în canalul cervical. Simptomele sunt asemănătoare celor descrise la impresiunea bazilarei, și se pot datora în întregime unei hidrocefalii obstructive, sau pot reflecta o ataxie cerebeloasă progresivă. Mai rar, o cefalee intermitentă și/sau o sincopă pot fi singurele simptome. RMN este diagnostică (fig. 116-6).

Fig.116-6.

Imagine RMN medio-sagitală de malformație Arnold-Chiari (micile săgeți negre) și siringomielie (trei săgeți alb-negre) la un pacient de 33 ani. Observați deplasarea amigdalelor cerebeloase sub marginea posterioară a foramen magnum (structura întunecată situată imediat deasupra săgeții negre). Cavitatea se prelungește de la nivelul bulbului în măduva toracică.

Tratamentul impresiunii bazilare sau a malformaţiei Arnold-Chiari care determină deficit neurologic progresiv, constă în decompresia chirurgicală a lui foramen magnum sau, când este cazul, realizarea unui şunt ventricular pentru a reduce hidrocefalia.

Siringomielia se referă la prezenţa unei cavităţi situată medular central care îşi are originea cel mai adesea la nivel cervical şi progresează caudal (vezi fig.116-6). Siringomielia poate constitui fie o anomalie congenitală, fie poate apărea în asociere cu masele tumorale ale canalului spinal (măduvei spinării). În forma congenitală cavitatea se poate asocia cu cavităţi independente la nivelul bulbului (siringobulbia), sau poate penetra caudal în regiunile toracice şi lombosacrate.

Din punct de vedere patologic, cavităţile din siringomielie sunt localizate anatomic în centrul măduvei. Odată cu înaintarea în vârstă cavitatea înlocuieşte treptat substanţa cenuşie localizată central, aparţinând coarnelor anterioare şi posterioare şi întrerupe fibrele spinotalamice ce conduc sensibilitatea dureroasă sau se încrucişează la nivelul comisurii anterioare. Multe cavităţi medulare sunt asociate cu alte malformaţii congenitale, cum ar fi malformaţia Arnold-Chiari (vezi Fig.116-6), fuziunea vertebrelor cervicale sau malformaţii ale regiunii lombosacrate cum ar fi spina bifidă şi meningocelul asociat. Aproape o treime din cazurile de boală apare în prezenţa unei tumori intramedulare sau se extind din capătul proximal al unei transecţiuni medulare de cauză traumatică.

Manifestările clinice ale siringomieliei încep cel mai adesea în cea de-a doua sau a treia decadă de viaţă, afectând frecvent mâinile şi partea superioară a trunchiului, cu o disociere caracteristică a sensibilităţii (afectarea sensibilităţii termoalgice cu conservarea sensibilităţii profunde). O atrofie musculară progresivă se produce de obicei în segmentele afectate, în special la nivelul membrelor superioare, şi conduce adesea la cifoscolioză. Ca rezultat al anesteziei apar ulcere nedureroase, arsuri şi artropatie traumatică. Ca o regulă, areflexia apare la membrele superioare, în timp ce semnele de neuron motor central se dezvoltă până la urmă la nivelul membrelor inferioare, fiind însoţite de afectarea sensibilităţii profunde. La cei mai mulţi dintre pacienţii afectaţi boala are o evoluţie lentă, dar necruţătoare.

La pacienţii cu siringobulbie, disociaţia sensibilităţii apare la nivelul feţei, fiind însoţită de nistagmus, paralizie a faringelui şi a corzilor vocale şi de atrofie linguală.

Diagnosticul clinic nu este dificil de stabilit, dacă este luat în considerare. Lepra, alte neuropatii periferice dobândite, rare, leziunile intramedulare de tip destructiv sau neoplazic sunt singurele condiţii cu instalare insidioasă, care determină o disociere largă a sensibilităţii de tip siringomielic. Lepra poate fi exclusă dacă pacientul nu a fost crescut într-o zonă endemică, iar atât aceasta cât şi alte neuropatii periferice nu determină semne sau imagini directe de disfuncţie medulară. Cel mai important lucru este dacă se asociază sau nu un neoplasm medular. RMN evidenţiază aproape toate cavităţile şi leziunile neoplazice. Tratamentul este în general nesatisfăcător; decompresia foramen magnum a stopat progresia bolii la unii pacienţi cu malformaţie Arnold-Chiari asociată.

BIBLIOGRAFIE

Braakman R: Management of cervical spondilitic myelopaty and radiculopaty. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:257-263.

Kanner RM: Low back pain. Semin Neurol 1994; 14:272-278.

Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, et al.: Pathophysiology of syringomelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. J Neurosurg 1994; 80:3-15.

Posner JB: Mechanical lesions of nerve roots and spinal cord. *În* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996; pp 2141-49.

117

Bolile cerebro-vasculare

Bolile cerebrovasculare cuprind boli ale sistemului vascular arterial sau venos care produc suferinţe ale sistemului nervos central (SNC). Termenul general de accident vascular se referă la afecţiuni funcţionale neurologice. Cauzele de accident vascular pot fi, fie ischemic – anoxice, ca rezultat al insuficienţei arteriale, cu scăderea aprovizionării ţesuturilor cu oxigen şi substraturi energetice, fie hemoragice, ca rezultat al sângerărilor anormale înăuntrul sau în jurul structurilor SNC. Malformaţiile arterio-venoase ale creierului şi măduvei spinării pot produce anomalii neurologice prin sângerare, inducerea de leziuni ischemice sau acţionând ca leziuni ocupatoare de spaţiu.

ANATOMIA ŞI FIZIOPATOLOGIA CIRCULAŢIEI CEREBRALE

Anatomie

Arterele circulaţiei cerebrale derivă din patru mari artere extracerebrale (cervicale); cele două artere vertebrale (AV) şi cele două artere carotide interne (ACI) (Fig.117-1). Ocluzia acută, completă a acestor artere extracraniene poate surveni la orice vârstă, având un substrat aterosclerotic, embolic, inflamator, vascular intrinsec sau traumatic. Vârsta şi eficacitatea sistemului anastomotic arterial intracranian determină sau nu apariţia leziunilor ischemice cerebrale.

SISTEMUL VERTEBRO-BAZILAR ŞI AL ARTERELOR CEREBRALE POSTERIOARE. Din porţiunea intracraniană a celor două artere vertebrale (AV) se desprind mai întâi cele două artere cerebeloase postero-inferioare (ACPI); după aceea cele două artere fuzionează formând artera bazilară ce se divide la rândul ei, la nivelul apexului său, în cele două artere cerebrale posterioare (ACP), generând de-a lungul tractului său cele două artere cerebeloase antero-inferioare (ACAI) şi cerebeloase superioare (ACS). Arterele vertebrale, bazilară, cerebrale posterioare şi colateralele acestora asigură vascularizaţia întregului trunchi cerebral, cea mai mare parte a talamusului şi a feţei postero-mediale a emisferelor cerebrale.

SISTEMUL ARTERIAL CAROTIDIAN (al arterelor carotide şi ramurilor acestora). Fiecare arteră carotidă internă (ACI) emite arterele retiniene la nivelul sifonului carotidian şi apoi, curând după ce intră în craniu, se divide în artera cerebrală anterioară (ACA), artera cerebrală medie (ACM) şi o comunicantă posterioară. Artera cerebrală anterioară (ACA) vascularizează faţa medială a emisferelor cerebrale posterior, până la limita lobului parietal inclusiv. Artera cerebrală medie irigă suprafaţa laterală a emisferelor cerebrale ca şi nucleii bazali şi centrul oval constituit din substanţa albă a emisferelor cerebrale.

Poligonul lui Willis

La cele mai multe persoane, poligonul lui Willis este principalul sistem anastomotic intracranian, potenţial eficient în cazul scăderii bruşte a debitului sanguin la nivelul bazei craniului. Asimetria congenitală a arterelor vertebrale, îngustarea sau absenţa segmentelor arteriale comunicante anterioare sau posterioare este relativ comună şi poate scădea eficacitatea anastomozelor la nivelul poligonului Willis. În afara poligonului, anastomozele superficiale de la suprafaţa emisferelor cerebrale între principalele artere care irigă creierul prin intermediul arteriolelor piale subţiri, sunt în cea mai mare parte prea mici pentru a interveni eficient în compensarea ocluziilor arterelor cerebrale mari. Teritoriile de drenaj ale arterelor penetrante, care pătrund în profunzime de la nivelul piei în substanţa albă centrală sau nucleii bazali, oferă o mică protecţie anastomotică.

Fiziologie

Arterele cerebrale conţin mai puţine fibre musculare şi adventice şi nu conţin ţesut elastic, în comparaţie cu arterele sistemice. Scăderea numărului fibrelor musculare afectează în mod special segmentele unde ramurile arteriale mari se desprind din arterele de la baza creierului, creând puncte vulnerabile din care se vor forma majoritatea anevrismelor intracraniene.

Bariera hemato-encefalică

Această barieră izolează creierul şi lichidul extracelular, inclusiv lichidul cefalo-rahidian (LCR) de multe din produsele anorganice sau organice din sânge, cum ar fi: medicamente ajunse în circulaţie, antigene şi dezechilibre electrolitice. Bariera anatomică este reprezentată de endoteliul capilarelor incracraniene, la nivelul căruia joncţiunile intracelulare strânse transformă întreaga suprafaţă internă vasculară într-un strat continuu. Ca rezultat, numai substanţele cu structura nepolară, care au o greutate moleculară mică, sunt liposolubile sau sunt transportate prin membrana de sisteme de transport specifice sau de pompe,

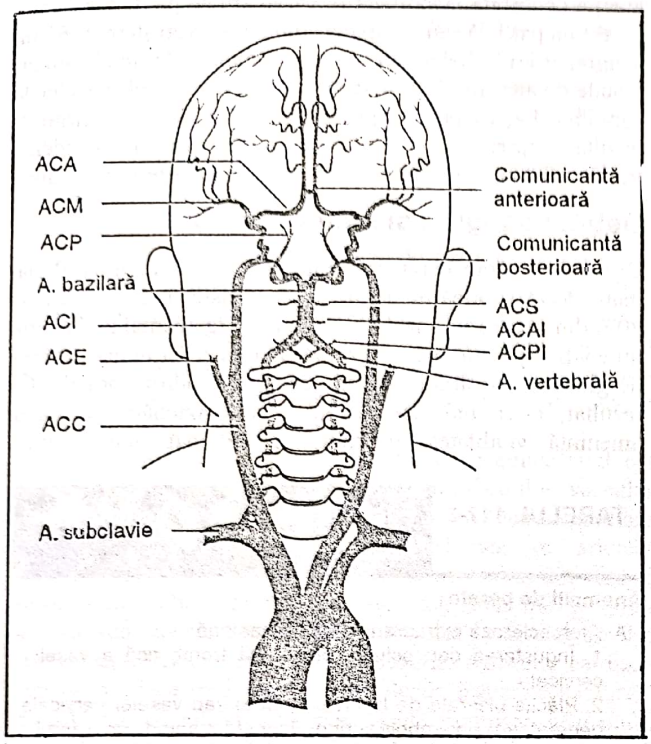


Figura 117-1

Sistemul arterial cerebral (extra şi intracranial) în vedere coronală. ACA=artera cerebrală anterioară; ACM=artera cerebrală medie; ACP=artera cerebrală posterioară; ACI=artera carotidă internă; ACC=artera carotidă comună; ACS=artera cerebeloasă superioară; ACAI=artera cerebeloasă antero-inferioară; ACPI=artera cerebeloasă postero-inferioară.

traversează endoteliul cu oarecare rapiditate. Breşele tranzitorii ale barierei hemato-encefalice apar într-o multitudine de circumstanţe, dar au un efect mic asupra funcţiilor cerebrale. Alterările parţiale şi persistente ale barierei apar în zona neoplasmelor cerebrale, a inflamaţiilor, traumatismelor sau necrozelor tisulare şi contribuie la formarea edemului cerebral care se asociază în aceste situaţii. Alterarea severă a mecanismelor de transport membranare poate agrava infarctul cerebral în condiţii de ischemie.

Autoreglarea circulaţiei cerebrale

Arteriolele de rezistenţă la nivel cerebral îşi ajustează gradul de constricţie în funcţie de necesităţile metabolice ale ţesuturilor şi presiunea arterială sistemică. În mod normal are loc o dilataţie arteriolară locală automată, ca răspuns la creşterea regională a funcţiilor cerebrale şi o vasoconstricţie, când necesităţile funcţionale descresc. În mod similar, acestea se dilată când presiunea arterială sistemică scade şi se contractă când aceasta creşte. Cu toate că cele două răspunsuri sunt reglate independent, ele acţionează sinergic pentru a asigura necesităţile metabolice ale creierului. În mod normal, limitele între care are loc autoreglarea circulaţiei cerebrale sunt cuprinse între valori de aproximativ 60 şi 160 mmHg ale tensiunii arteriale medii. Perturbarea autoreglării circulaţiei cerebrale în condiţiile schimbării presiunii în circulaţia sistemică poate contribui la apariţia leziunilor cerebrale în câteva circumstanţe, cum ar fi traumatismele cerebrale, leziunile acute cu efect de masă şi accidente vasculare cerebrale întinse. În aceste situaţii vasodilataţia cerebrală determină creşterea presiunii intracraniene, uneori la valori care sunt similare cu cele ale presiunii arteriale sistemice. Afectarea autoreglării circulaţiei cerebrale poate, deci, acompania hipertensiunea arterială severă (adică cu valori ale presiunii sanguine mai mari de 160 torri), în care caz creşterea importantă a presiunii arteriale sistemice intrinseci poate produce atât leziuni vasculare cât şi ale parenchimului cerebral.

EPIDEMIOLOGIE ŞI FACTORI DE RISC

Accidentul vascular constituie o problemă în toată lumea, afectând în special persoane de 55 de ani sau mai vârstnice. Cu toate că incidenţa a scăzut oarecum în ultimii ani, numai afecţiunile cardiace şi cancerul depăşesc accidentele vasculare, în ceea ce priveşte cauzele de deces şi incapacitatea de muncă în ţările dezvoltate. Tabelul 117-1 cuprinde principalele cauzele imediate ale accidentelor vasculare cerebrale. În plus, există afecţiuni sistemice şi comportamente igienico-dietetice care predispun la suferinţe arteriale şi hematologice care produc accident vascular cerebral (tabelul 117-2). Hipertensiunea arterială afectează nefavorabil inima şi induce îngustarea progresivă a arteriolelor cerebrale; ea reprezintă cel mai important factor de risc, însă este imediat urmată de fumat urmează imediat acestuia. Tratamentul antihipertensiv, din ce în ce mai plin de succes, şi reducerea fumatului au fost factorii majori care au redus incidenţa accidentelor vasculare cerebrale în SUA. Studiile populaţionale arată asocierea deosebit de strânsă între aportul alimentar de sare, hipertensiune şi hemoragia cerebrală.

TABELUL 117-1 Cauze de ischemie cerebrală acută

Predominant focală

Afecţiuni vasculare, trombotice sau embolice
Embolia cardiacă
Spasmul arterial funcţional sau vasoconstricţia
a. Migrena
b. Hemoragia subarahnoidiană
c. Meningita bacteriană acută sau subacută
Tromboza sinusurilor venoase cerebrale

Predominant globală

Asistola absolută sau funcţională (fibrilaţie ventriculară) cu durata mai mare de 30 de secunde
Scăderea marcată a debitului cardiac
Şoc
Bradicardie <30-40 b/min
Tamponada cardiacă
Insuficienţa cardiacă severă
Stenoza tri-sau tetravasculară la nivelul arterelor cervicale plus AIT (accident ischemic tranzitor)
Anemia severă: HT< 20%
Hipoxemia severă: pO2<35-40 mmHg
Intoxicaţia cu monoxid de carbon
Statusul epileptic prelungit
Coagularea intravasculară diseminată
Embolia grăsoasă

HT=hematocrit.

TABELUL 117-2 Factorii de risc cei mai frecvenți în AVC

Hipertensiunea arterială
Fumatul
Ingestia crescută de sare
Infarctul miocardic
Fibrilația atrială
Diabetul zaharat
Consumul exagerat de alcool
Homocisteinemia
Obezitatea
Stenoza carotidiană severă
Antecedentele hetero-colaterale de AVC

Excesul de alcool crește riscul de accident vascular cerebral, câteva studii raportând creșterea incidenței accidentului vascular sever, imediat după episodul de intoxicație etanolică gravă. Ingestia moderată de ordinul a unul sau două pahare de vin zilnic poate reduce, în realitate, riscul de accident vascular cerebral. Nivelul seric crescut de homocisteină apare în mod obișnuit la bărbații adulți din Europa și America și poate fi corectat cu acid folic, în doze de 200-400 μg pe zi. Riscul de accident vascular cerebral în cazul folosirii de contraceptive orale este incert.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Etiologie și mecanisme

AVC localizat este cauzat fie de o embolie, fie DE o tromboză a unei artere mari cervicale sau cerebrale. AVC ischemic global rezultă în cazul reducerii drastice a aportului de sânge, care poate apărea în stopul cardiac sau, rareori în cazul scăderii severe a oxigenării creierului.

Factorii vasculari

Aceștia pot fi fie trombotici, fie embolici după cum sunt menționați în Tabelul 117-3. În fiecare caz evenimentul critic este reducerea fluxului sanguin cerebral.

Factorii hematologici

Tabelul 117-3 cuprinde cauzele principale. Exceptând administrarea de anestezice și accidentele industriale, care au ca rezultat reducerea severă a oxigenului inhalat, sau intoxicația cu monoxid de carbon, care blochează formarea de oxihemogolobină, hipoxemia și anemia necomplicate sunt cauze neobișnuite de accidente vasculare cerebrale ischemice, deoarece aportul de oxigen trebuie să scadă la mai puțin de 40% din valoarea normală pentru a apărea suferința cerebrală. Acest nivel al anoxemiei este capabil să producă atât afectări cardiace, cât și cerebrale. În absența hipotensiunii arteriale severe, hemoragiilor acute sau anomaliilor anatomice ale circulației cervico-cerebrale, valorile izolate, de 7-8 g/dl ale hemoglobinei sau Pa_{O_2} cu valori mai mari decât 40-45 mmHg pot fi rar considerate cauze primare de AVC. Într-adevăr, din cauza ajustărilor debitului cardiac în cazul expunerii cronice, chiar și valorile mai mici ca acestea ale hemoglobinei pot să nu producă simptome. Printre coagulopatiile cauzatoare de accidente vasculare cerebrale, agregarea plachetară fiziologică merită o atenție deosebită. Modificările vasculare ce produc ischemia cerebrală parțială sau completă stimulează o creștere imediată a agregării plachetare în zona anormală. În mod similar plăcile de aterom ulcerate determină agregarea plachetelor la suprafața lor, ca parte a procesului de vindecare. Detritusul rezultat reprezintă o sursă potențială pentru extinderea trombozei sau pentru producerea emboliilor arterio-arteriale.

Debitul sanguin și factorii tisulari

Creierul și măduva spinării au rata metabolismului bazal mai mare decât a oricărui organ mare, consumând aproximativ 20% din necesarul bazal de oxigen al organismului. Creierul nu conține practic nici o rezervă de oxigen ci numai rezerve de glucoză, substratul său energetic în condiții normale. Ca rezultat, orice reducere severă a aprovizionării cu sânge amenință vitalitatea creierului. În cele mai multe situații,

TABELUL 117-3 Factorii vasculari și hematologici care determină AVC

Anomalii de perete

A. Ateroscleroza extracraniană-intracraniană
   1. Îngustarea sau ocluzia de cauză trombotică a vaselor cervicale
   2. Plăcile ulcerale de la nivelul aortei sau vaselor cervicale generatoare de embolii fibrino-plachetare sau de colesterol
   3. Ocluzia vaselor intracraniene prin tromboză
B. Ocluzii vasculare de cauză inflamatorie – imunologică
   1. Numai extracraniene (arterita temporală)
   2. Extracraniene și intracraniene
      a. Poliarterita generalizată
      b. Embolia septică (endocardita bacteriană)
   3. Numai intracraniene
      a. Arterita bacteriană sau granulomatoasă
      b. Amfetamine sau droguri tipul cocainei
      c. Idiopatice
C. Invazia sau compresia pereților vasculari arteriali sau venoși prin traumatisme, tumori

Cauze embolice

A. Arterio-arteriale: embolii plachetare sau colesterolice la nivelul plăcrilor aterosclerotice aortice sau din vasele cervicale
B. Embolia cardiacă
   1. Murală (post infarct miocardic)
   2. Atrială
   3. Valvulară
      a. Septică (endocardita)
      b. Nonseptică (reumatică, aterosclerotică, prolapsul de valvă mitrală, endocardită bacteriană trombotică)
   4. Neoplazică (mixomul atrial)
C. Defectul septal interatrial latent cu embolia paradoxală de la nivelul trombozelor venoase profunde
D. Embolia grăsoasă
E. Embolia gazoasă
F. Dislocarea plăcilor ateromatoase aortice prin clamparea vasului în timpul operațiilor de by-pass coronarian.
G. Anomalii hematologice
   1. Hematocrit >55
   2. Numărul leucocitelor >500000
   3. Trombocitoza > 600000
   4. Hiperagregabilitatea plachetară
   5. Nivelul ridicat de homocisteină
H. Hemoglobinopatii și boli autoimune
   1. Siclemia
   2. Paraproteinemia
   3. Anticoagulant lupic
   4. Anticorpii cardiolipinici

autoreglarea circulaţiei cerebrale şi extragerea crescută de oxigen din ţesuturi poate susţine funcţiile cerebrale la scăderi ale fluxului sanguin de până la 40%. Mai jos însă de acest nivel, o mică scădere suplimentară a debitului sanguin poate cauza afectarea funcţiilor membranare şi moartea celulelor cerebrale. Ocluzia vasculară parţială sau completă (ischemia focală) şi hipotensiunea arterială severă (ischemia globală) reprezintă cele mai obişnuite cauze ale acestor evenimente catastrofale. Orice grad semnificativ de anemie, hipoxemie sau hipercoagulabilitate creşte riscul de apariţie.

Cât timp trebuie să dureze anoxia severă sau ischemia pentru a produce leziuni cerebrale reversibile nu este încă precizat. Oamenii îşi pierd starea de conştientă după opt secunde de asistolă, dar multe dovezi sugerează că ţesutul cerebral poate recupera în cazurile de ischemie severă parţială cu o durată de o oră sau mai mult.

Afecţiunile cardiace şi vasculare sistemice sunt cei mai importanţi factori etiologici ai accidentului vascular cerebral. (Tabelul 117-4). Cele mai multe accidente vasculare focale rezultă prin embolii, cu originea în arterele intracraniene; aproximativ 40% din cazuri provin din cord şi restul sunt embolii arterio-arteriale; cele mai multe dintre acestea sunt considerate că îşi au originea la nivelul arcului aortic sau arterelor vertebrale şi carotide. Aritmiile cardiace sunt la originea multora din cazurile de ischemie cerebrală globală sau embolie printre persoanele vârstnice. Mai mult, riscul statistic de apariţie al infarctului miocardic la pacienţii cu accident vascular cerebral este tot atât de mare, sau mai mare decât acela de a repeta accidentul. Prolapsul de valvă mitrală, care poate cauza apariţia de trombi valvulari sau subvalvulari este găsit de 6 ori mai frecvent decât normal în rândul persoanelor mai tinere de 45 de ani care au suferit un accident vascular cerebral acut. În mod similar o incidenţă mult crescută a accidentului vascular focal se asociază cu fibrilaţia atrială, indiferent de cauza acesteia. Infarctul miocardic anterior (IM) produce o incidenţă crescută a trombilor în ventriculul stâng; dacă nu se face tratament profilactic cu anticoagulante, 40% din aceşti pacienţi fac un accident vascular în timpul convalescenţei după IM. Tabelul 117-4 cuprinde cauzele şi manifestările obişnuite ale accidentului cerebral embolic.

Morfopatologia leziunilor ischemice cerebrale

Procesul de *infarctizare cerebrală* lezează sau distruge toate elementele tisulare, incluzând: neuroni, celule gliale şi vase sanguine.

TABELUL 117-4 Elemente clinice ce sugerează originea cardioembolică a accidentului vascular cerebral

Persoane <45 ani, fără factori de risc sistemici dar cu prolaps de valvă mitrală
Boală cardiacă cunoscută: valvulopatie reumatismală mitrală sau aortică; fibrilaţie atrială, infarct miocardic anterior recent; endocardită bacteriană subacută (EBS); cardiomiopatie cronică; calcificare de inel mitral
Afectare arterială cerebrală multiplă
Embolizări şi în alte organe
Infarct cu transformare hemoragică spontană
Stenoză ACI >70% demonstrată
Modificări stetacustice cardiace (EBS sau endocardită trombotică non-bacteriană)

În decurs de ore, gradientul osmotic atrage apa în zona de necroză tisulară şi reacţiile inflamatorii imune sporesc efectul distructiv. Factorii tisulari reprezentaţi de stimularea excesivă a receptorilor pentru ischemie, acidoza lactică tisulară, formarea radicalilor liberi pot accentua şi extinde leziunile cerebrale. Infarctul urmează în mod caracteristic anoxia-ischemia prelungită, care apare în ocluziile vasculare şi poate fi focală sau multifocală, în funcţie de vasele afectate. Infarctele mari sunt provocate de ocluzii în teritoriile vasculare ale arterelor intracraniene mari. Infarctele mici, de 5 până la 8 mm, denumite *lacune*, rezultă prin ocluzia ramurilor arteriolare. Lacunele rezultă în special prin ocluzia ramurilor terminale ale arterelor cerebrale medii sau bazilare.

Infarctele hemoragice sunt caracterizate prin prezenţa unor zone cu hematii dispuse în ţesutul ischemiat, care apar cel mai frecvent la periferia zonei de infarct. Se crede că mecanismul ar fi reprezentat de reperfuzia arterelor cu endoteliu lezat care permite extravazarea hematiilor prin diapedeză.

Necroza neuronală selectivă descrie leziunea limitată la celule nervoase cu localizare specifică, neafectând celulele gliale şi structurile vasculare. Când e cauzată de anoxie, procesul afectează selectiv neuronii vulnerabili localizaţi în hipocamp, în stratul profund al cortexului cerebral (necroza laminară) şi celulele cerebeloase Purkinje. Moartea neuronală selectivă urmează perioadelor scurte de stop cardiac, statusului epileptic prelungit şi hipoglicemiei severe şi a fost atribuită unui exces al activităţii neurotransmiţătorilor excitatori în ariile vulnerabile. Leziunile severe consecutive care apar la nivelul hipocampului reprezintă cauza cea mai frecventă de amnezie consecutivă stopului cardiac, pe când leziunile celulelor Purkinje reprezintă cauza principală a miocloniilor postanoxice, chinuitoare pentru pacient.

Definirea clinică a AVC (Tabelul 117-5).

Accidentul ischemic tranzitor (AIT) constă în perioade de deficite neurologice focale, instalate brutal, cu durata de câteva minute până la o oră (sub 24 de ore), care însă sunt complet reversibile. Probabil embolii constituiţi din fibrină, plachete şi rareori din cristale de colesterol care apar la nivelul cavităţilor cardiace sau al vaselor mari cervicale sunt responsabili pentru cele mai multe AIT. Sursele mai puţin frecvente constau în mici fragmente de vegetaţii valvulare cardiace sau anomaliile hematologice cu afectare vasculară. Stenoza severă mai mare de 75% a arterei carotide comune sau interne la nivel cervical este răspunzătoare de unele cazuri, coroborate cu o cauză hemodinamică. Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) dezvăluie prezenţa unor arii mici de infarcte cerebrale în aproximativ jumătate din cazuri.

Accidentul vascular ischemic constituit se referă la un eveniment ischemic care persistă suficient pentru a produce necroza neuronală sau infarct în cel puţin o parte a teritoriului arterei cerebrale afectate. Deficitele neurologice care rezultă pot dura zile, săptămâni sau pot fi permanente. Chiar după recuperarea maximă, rămân, deseori, cel puţin unele dificultăţi neurologice minime. Severitatea clinică a accidentului vascular constituit depinde de caracteristicile patului vascular, mărimea infarctului şi de neuroanatomia funcţională a ariei afectate. Accidentul vascular constituit minor afectează numai ramuri distale ale arterei cerebrale medii sau bazilare, de exemplu produce numai leziuni

TABELUL 117-5 Principalele caracteristici ale accidentului vascular cerebral

Atacul ischemic tranzitor

Episoade scurte de deficite neurologice focale cu durata de 2-3 minute până la cel mult câteva ore; fără defecte reziduale. Poate afecta teritoriul distal al arterei retiniene, carotide interne, arterei cerebrale medii sau bazilare.

Accidentul vascular constituit

Deficit neurologic intens şi persistent, cu durata de zile sau permanent, în teritoriul de distribuţie al uneia sau mai multor ramuri ale arterelor intracraniene.

Accidentul vascular minor

Deficite neurologice limitate şi de mărime mică; detectate imagistic

Accidentul vascular major

Afectări senzitive şi/sau motorii severe sau afectări cognitive.

Imagistica cerebrală arată în mod tipic fie o leziune mare sau una afectând ramurile paramediane ale sistemului vertebro-bazilar.

Accidentul vascular în evoluţie (progresiv)

Este o situaţie neobişnuită în care un deficit neurologic, frecvent motor, ce reprezintă expresia parţială a unui infarct dintr-un teritoriu arterial, se extinde în decurs de câteva ore şi cuprinde întregul teritoriu funcţional adiacent arterei ocluzionate

neurologice restrânse comparativ cu accidentul vascular major care afectează ariile principale vascularizate de artera cerebrală medie şi de artera bazilară. O problemă clinică importantă o reprezintă accidentul vascular minor care determină o afectare neurologică limitată la un teritoriu vascular, care poate anunţa uneori apariţia unei tromboze iminente a arterei magistrale. Ca atare , în primele ore după apariţia unor deficite neurologice, ar fi dificil sau imposibil să se facă distincţie între accidentul vascular constituit minor şi deficitele neurologice ischemice reversibile şi chiar debutul unui accident vascular mai grav în evoluţie.

Accidentul vascular progresiv se referă la situaţia în care deficitele ischemice debutează într-un teritoriu de distribuţie focal sau limitat, dar progresează suspect, într-un mod care sugerează afectarea din ce în ce mai intensă a teritoriului anatomic al unei artere cerebrale medii sau bazilare. Aceste prime ore reprezintă o perioadă critică pentru încercarea tratamentului. Ocazional, accidentul vascular poate evolua pe perioade lungi, mai mari de o săptămână, dar acest mod de evoluţie reflectă cel mai des prezenţa unei ischemii sau hemoragii în contextul existenţei unui neoplasm sau al unei malformaţii arterio-venoase. Patogenia celor mai multe accidente vasculare evolutive, constă probabil în extinderea procesului de tromboză de-a lungul arterei afectate, pornind de la un tromb iniţial. Unele pot reflecta o instabilitate hemodinamică în care hipoperfuzia se extinde în zona de penumbră a ischemiei iniţiale începând de la marginea ariei de hipoperfuzie iniţială. AVC evolutiv trebuie diferenţiat de agravarea neurologică temporară, mai puţin specifică, care apare uneori când edemul cerebral complică accidentul vascular constituit, de dimensiuni mari, aşa cum va fi descris mai jos.

Sindroamele de ischemie cerebrală (Tabelul 117-6)

AVC ischemic în teritoriul arterei carotide interne

Atât trombii cât şi embolii pot obstrua sistemul circulator cerebral carotidian . Embolii sunt cea mai frecventă cauză, datorită dimensiunilor mari ale sistemului arterial carotidian şi faptului că acei emboli cu origine cardiacă găsesc prima cale de scăpare la nivelul arterelor carotide comune.

Accidentul ischemic tranzitor în teritoriul arterei carotide interne (ACI)

Aproape o treime din cazuri se asociază cu *stenoze ateroma-*

TABELUL 117-6 Sindroamele de ischemie cerebrală

I. Teritoriul carotidian (ACI şi arterele tributare)

A. Accidentele ischemice tranzitorii

1. Artera retiniană. Scurtă (10-30 secunde), deseori repetată, amauroză unilaterală, reflectând afectarea arterei oftalmice de aceeaşi parte cu ACI din care a pornit embolusul. Pupile leneşe, aspectul palid al retinei, flux sanguin redus, uneori sunt vizibili emboli colesterolici.
2. ACM. Durata variabilă (2-50 min.) frecvent stereotipice, producând un sindrom de neuron motor central contralateral, facio-brahial sau cu hemipareză, uneori afazie sau dizartrie. Simptomele senzitive sau crizele epileptice sunt neobişnuite. Imaginile arată leziuni mici în aproximativ 50% din cazuri.

B. Accidentul vascular constituit

1. Teritoriul ACM-ACI. Debut frecvent brusc, puţine evoluează în decurs de 24 de ore. Sechelele durează zile sau indefinit. Simptomele neurologice pot cuprinde contralateral faţa şi membrul superior, hemicorpul contralateral sau deficite neurologice senzitivo-motorii, afazie dacă leziunea întinsă apare în emisferul nondominant. Crizele epileptice afectează aproximativ 5% din cazuri; edemul cerebral ce se asociază accidentului vascular de dimensiuni mari poate conduce la afectarea stării de conştienţă. Imagistica cerebrală exclude hemoragiile şi aproape întotdeauna arată infarctul la aproape 24 de ore de la constituire.
2. Teritoriul ACA. Incidenţa rară , unele sunt asimptomatice, altele produc deficit senzitiv şi motor contralateral al membrului inferior – piciorului şi ocazional afazie Broca.

II. Teritoriul posterior (AV, AB, ACP)

A. AIT

1. Durata de 5-55 minute. Atacurile adesea sunt complexe şi simptomele pot varia la diverşi pacienţi ca şi la acelaşi pacient în timpul atacurilor repetate. Tabelul 117-7 cuprinde simptomele tipice.

B. Accidentul vascular constituit

1. Sindroamele AV şi ACPI: cefalee ipsilaterală, ataxie, paralizii ale hipoglosului cu disfagie; anestezia în hemifaţa ipsilaterală şi hemicorpul contralateral; sindrom Horner ipsilateral; vărsături.
2. Ocluziile ACPI, ACAI, ACS pot avea ca rezultat fiecare infarctul cerebelos acut. Textul descrie sindroamele complete.
3. Trunchiul arterei bazilare (AB)
   Localizarea joasă (joncţiunea vertebro-bazilară). Paraplegie sau tetraplegie, mişcări bizare ale globilor oculari , mioză, respiraţii neregulate, deseori stare de comă.
   Rostrală; joncţiunea apexului arterei bazilare – ACP. Variabil; hemiplegie sau diplegie; paralizii pupilare sau de nervi oculomotori; stupor sau comă; afectări ale câmpului vizual; amnezie.
4. ACP. Ramurile distale: hemianopsie sau cvadranopsie. Ramurile proximale talamice: amnezii, hemiplegie asociată cu tulburări de sensibilitate.

toase – plăci ulcerate sau cu stenoze severe (>75 %) la nivelul arterei carotide comune sau interne ipsilaterale, în mod frecvent localizate la bifurcaţie. Trombi cu origine cardiacă sau la nivelul aortei proximale determină apariţia celorlalte situaţii. Unele AIT în teritoriul carotidian pot fi cauzate de anomalii hematologice determinând apariţia intravasculară spontană de microtrombi. AIT în teritoriul cartodian aproape întotdeauna afectează fie arterele retiniene fie arterele cerebrale medii, fie ambelor simultan, în aproape 10% din cazuri. AIT izolate în teritoriul arterei oftalmice au prognosticul cel mai puţin sever. Simptomele constau în apariţia rapidă (10 secunde aproximativ) a amaurozei unilaterale (amaurosis fugax). Episoadele durează în mod obişnuit câteva secunde, rareori mai mult de câteva minute, după care amauroza este aproape întotdeauna complet reversibilă. La examinarea retinei în timpul atacului se observă îngustări evidente atât ale arterelor cât şi ale venelor retiniene, uneori cu un flux sangvin atât de redus, încât coloana de sânge venos apare segmentată. Petele galbene, de la nivelul arterelor retiniene reprezintă emboli colesterolici. Prezenţa lor implică detaşarea de la nivelul plăcilor ateromatoase arteriale situate în amonte şi un risc potenţial mare de apariţie a unei ischemii embolice ireversibile.

Tabloul clinic al accidentelor vasculare tranzitorii care afectează teritoriul ACM depinde de neuroanatomia funcţională a teritoriului ischemiat. Ocluziile ramurilor periferice produc în mod caracteristic pareze tranzitorii limitate la mâna-braţ, sau faţă-mâna-braţ, asociată sau nu cu hipoestezie. Ocluziile situate distal faţă de locul de desprindere a ramurilor lenticulo-striate din ACM în emisferul dominant pot produce afazie tranzitorie. Ocluziile situate proximal produc hemipareza tranzitorie, cu sau fără tulburări de limbaj. Nici alterările stării de conştienţă, nici confuzia nu acompaniază în mod obişnuit accidentele vasculare tranzitorii în teritoriul ACI-ACM şi multe dintre acestea durează mai puţin de 10-20 de minute. Crizele epileptice sunt rare.

OCLUZIILE ARTEREI CAROTIDE INTERNE. Ocluzia *acută* a vaselor anterior complet permeabile poate apare în ateroscleroză, afecţiuni inflamatorii imunologice, disecţii arteriale traumatice, embolii masive, sau ligatura chirurgicală efectuată în efortul de realizare al hemostazei în hemoragiile traumatice sau cu ocazia clampării unui anevrism intracranian. Cele mai multe ocluzii spontane ale ACI se dezvoltă la locul unei stenoze arteriale severe, situată fie la nivelul bifurcaţiei, fie, mai puţin frecvent, la nivelul sifonului carotidian. Manifestările neurologice ale stenozei severe sau al ocluziei la nivelul ACI depind de vârsta pacientului, de rapiditatea instalării obstrucţiei, de prezenţa sau absenţa ulceraţiilor endoteliale la nivelul plăcilor de aterom şi de gradul compensării prin sistemele anastomotice (eficienţa sistemelor anastomice). Stenozele mai mici de 85% în mod obişnuit nu produc sau produc scăderi mici ale fluxului sanguin şi puţine simptome în afara cazurilor când apare tromboza, ulceraţia plăcilor sau desprinderea de ambolii. Plăcile calcificate sunt periculoase în mod special. Studiile angiografice şi necroptice sugerează, că, cele mai multe ocluzii ale ACI, care evoluează treptat, nu cauzează nici simptome nici leziuni neurologice. Leziunile neurologice care persistă variază de la infarcte cerebrale focale mici, situate în teritoriul profund, până la accidente vasculare masive care afectează întregul teritoriu de distribuţie al arterei cerebrale medii ipsilaterale şi uneori, şi al arterei cerebrale anterioare.

Accidentele vasculare cerebrale constituite de dimensiuni mici sau AIT – accidentele ischemice tranzitorii – preced instalarea unui accident vascular cerebral acut major, în cazurile de ocluzii majore ale ACI la mai mult de 20% din cazuri, în mod obişnuit reflectând stenoza progresivă sau formarea de plăci de aterom. Dacă se produce o leziune cerebrală emisferică masivă, se dezvoltă rapid simptomele şi semnele neurologice ale afectării teritoriului vascular al ACM, iar intensitatea acestora depinde de mărimea leziunilor cerebrale subsecvente. Cefaleea ipsilaterală sau bilaterală poate apărea la debutul ocluziei. Crizele parţiale epileptice sau generalizate se pot asocia în stadiul acut la aproximativ 5% din infarctele în teritoriul ACI-ACM.

Cu toate că diagnosticul unui accident vascular cerebral în teritoriul ACI sau ACM se pune uşor pe baza datelor clinice, o tomografie cerebrală (CT sau RMN cerebrală) care să-l confirme este utilă pentru excluderea hemoragiei cerebrale sau a altor cauze. Diagnosticul clinic al stenozei sau ocluziei de arteră carotidă internă nu este sigur şi în multe cazuri necesită investigaţii imagistice prin metode neinvazive (ultrasonografie sau examen Doppler sau angiografie RMN).

Palparea arterelor la nivel cervical este o metodă nesigură în diagnosticul stenozei de ACI, deoarece nu se poate face distincţia certă între artera carotidă internă şi externă. O absenţă a pulsaţiilor la palparea arterelor cervicale în regiunea unghiului mandibulei, sau la nivelul arterelor faciale sugerează o afectare neobişnuită a arterei carotide comune sau stenoze combinate ale arterelor carotidă internă şi externă. Suflurile auzite predominant sau numai la nivelul bifurcaţiei carotidiene situate imediat sub unghiul mandibulei sugerează existenţa unei stenoze, fie a ACI, fie a carotidei externe (ACE), fie a amândurora. În general, cu cât suflul este mai rugos, cu atât este mai probabil că el reflectă o stenoză severă, mai ales dacă se asociază cu freamăt la palpare. Numai suflurile care dispar pe măsură ce auscultaţia coboară la baza gâtului spre claviculă, pot fi considerate cu certitudine ca având originea la nivelul bifurcaţiei carotidiene.

OCLUZIILE ARTEREI CEREBRALE MEDII. Embolia reprezintă cea mai frecventă cauză a ocluziei ACM. Alte mecanisme sunt reprezentate de extensia trombozei de la nivelul arterei carotide interne, ateroscleroza intrinsecă şi tromboza endovasculară. Debutul simptomelor şi semnelor este în mod obişnuit brusc, în decurs de câteva secunde sau minute şi îndeobşte silenţios, producând doar o senzaţie de paralizie sau de "amorţire" în hemicorpul contralateral. Dacă pacienţii sunt afectaţi în timpul somnului ei pot să nu observe nici o dificultate până când încearcă să se ridice, la trezirea din somn. Deficitul neurologic imediat depinde de localizarea ocluziei de-a lungul ACM. Accidentele vasculare cerebrale majore în teritoriul ACM localizate în oricare emisfer tind să determine hemiplegie contralaterală. Cele care afectează emisferul dominant tind să producă afazie, în timp ce acelea localizate la nivelul emisferului drept, nedominant, tind să producă stare confuzională, dezorientarea spaţială şi grade variate de indiferenţă senzitivă sau emoţională faţă de hemicorpul controlateral. Inatenţia senzitivă gravă, stuporul sau coma în accidentul vascular cerebral unilateral apar doar la pacienţii la care leziunile acute al emisferei dominante

produc afazie globală sau la cele care se asociază cu edem cerebral secundar sever cu compresiunea diencefalului și hernierea creierului.

OCLUZIA ARTEREI CEREBRALE ANTERIOARE (ACA). Artera cerebrală anterioară are două părți principale: 1) porțiunea bazală care se întinde de la nivelul ACI până la nivelul arterei comunicante anterioare și 2) porțiunea interemisferică ce vascularizează fața medială a lobului frontal ipsilateral mergând posterior până la nivelul ariei senzitivo-motorii a proiecției membrului inferior. Ocluzia ramurilor interemisferice produce un deficit senzitivo-motor acut focal la nivelul gambei și piciorului contralateral. Ocluzia proximală a ACA poate să nu determine nici un deficit, dacă artera comunicantă anterioară aduce suficient sânge de la nivelul arterei carotide de partea opusă. Dacă această colaterală e absentă, ischemia poate afecta centrii frontali profunzi cauzând, în emisferul dominant, afazie Broca sau de conducere. AIT afectează rareori teritoriul de distribuție al arterei cerebrale anterioare; parestezиile sau deficitele motorii recurente afectând un membru inferior sunt mai compatibile cu crizele epileptice sau, mai puțin frecvent, cu ischemia recurentă în sistemul vertebro-bazilar.

Ischemia în sistemul vertebro-bazilar (posterior)

Artera bazilară (AB) și cele două artere vertebrale intracraniene sunt alimentate rostral de arterele comunicante posterioare, iar caudal de arterele vertebrale cervicale, care își au originea la nivelul arterelor subclaviculare. Variațiile în permeabilitate ale acestor surse au mai multe efecte posibile. Cu ambele capete deschise, permeabile, ale acestei duble alimentări, stenozele sau chiar ocluziile arterei vertebrale sau chiar al AB pot apărea uneori în afara oricărui simptom. Emboliile sunt mai puțin frecvente, în teritoriul posterior față de cel carotidian, în timp ce stenozele aterosclerotice afectează mai frecvent AB și arterele vertebrale decât sistemul carotidian.

AIT VERTEBRO-BAZILARE. Natura simptomelor și semnelor complexe și variabile depinde de distribuția anatomică a ischemiei (Tabelul 117-7). Deseori manifestările neurologice variază de la un atac la altul, la aceeași persoană. Această variabilitate contrastează cu AIT în teritoriul carotidian, în care episoadele recurente tind să rămână la fel.

OCLUZIILE ARTEREI VERTEBRALE (AV) SAU ALE ARTEREI BAZILARE (AB). Stenozele acestor artere și ale ramurilor acestora, ACPI, ACAI și ACS pot provoca mai multe sindroame diferite, în funcție de nivelul cranial sau caudal al obstacolului arterial, de locul stenozei de-a lungul vasului, de extensia suferinței la ramurile paramediane, circumferențiale sau ambele (vezi Tabelul 117-6).

TABELUL 117-7 Cele mai frecvente simptome ale AIT în teritoriul vertebro-bazilar

Arterele paramediane	Arterele circumferențiale (ACPI, ACAI, ACS, ACP)
Amnezie globală tranzitorie	Vertij nepozițional
Diplopie	Parestezii unilaterale ale feței sau corpului
Somnolență paroxistică	Hemianopsie episodică sau scintilații
Parapareză sau tetrapareză	Cefalee occipitală unilaterală
Ataxie	
Dizartrie	

OCLUZIILE ARTEREI CEREBRALE POSTERIOARE (ACP). Ateroscleroza localizată la originea arterei bazilare sau emboliile localizați mai periferic, contribuie cel mai frecvent la apariția acestor ocluzii. Obstrucțiile distale determină hemianopsie sau cvadrantanopsie homonimă, în timp ce acelea localizate mai proximal produc infarct în nucleii senzitiv talamici și, uneori, și la nivelul mezencefalului lateral.

Efectele ocluziei arterei bazilare la nivelul terminal cranial depind de următoarele condiții: dacă obstrucția include arterele cerebrale posterioare, arterele care vascularizează diencefalul, mezencefalul sau de unele combinații ale acestora. Pierderea sau alterarea stării de conștiență este obișnuită și se asociază deseori cu o varietate de paralizii ce afectează funcțiile pupilare, oculomotorii și privire. Dacă sunt afectați pedunculii cerebrali apare rigiditate de decorticare sau decerebrare. În rest mai pot apărea: tulburări de atenție, de memorie, psihiatrice, defecte ale câmpului vizual, paralizii ale privirii sau afectări senzoriale ori motorii. Ocluziile arterei bazilare plasate mai caudal, care afectează selectiv arterele paramediane, afectează starea de conștiență și produc mișcări neconjugate ale globilor oculari, anizocorie și semne ale disfuncției bilaterale neuronului motor central. Apar deseori și neregularități bizare ale ritmului respirației.

Ocluzia completă a arterei bazilare, afectând atât vasele paramediane cât și circumferențiale, produc în mod obișnuit sindromul de secțiune ischemică incompletă a trunchiului cerebral. Pacienții afectați sunt comatoși, cu pupile punctiforme, neregulate sau inegale, paralizia bilaterală a privirii conjugate sau oftalmoplegie internucleară și tetraplegie. Puțini supraviețuiesc mai mult de câteva zile.

OCLUZIA UNILATERALĂ DE AV. Ocluzia unilaterală a arterei vertebrale este asimptomatică la aproximativ 50% din cazuri. Dacă totuși simptomele apar, acestea produc sindromul de arteră cerebeloasă postero-inferioară. Semne ale unei ușoare disfuncții cerebeloase ipsilaterale sunt însoțite de paralizii de tip periferic ale nervilor cranieni IX, X și XII de aceeași parte, la care se adaugă hemianestezia termo-algică contralaterală și a hemifeței ipsilaterale. Un sindrom Horner ipsilateral este prezent în mod frecvent.

INFARCTUL CEREBELOS ACUT. Infarctul poate apărea când ocluzia atinge oricare din cele trei artere cerebeloase principale, în special ramurile inferioare. Dacă edemul cerebelos consecutiv ischemiei este suficient de mare pentru a deforma trunchiul cerebral și a bloca drenajul normal al LCR, pot apărea complicații serioase. Simptomele inițiale includ cefalee occipitală ipsilaterală și semne de suferință ușoară cerebeloasă, urmată de cefalee occipitală progresivă, deseori vomă și asocierea semnelor de afectare a nervilor cranieni de aceeași parte. Progresia simptomelor, dacă se produce, are loc în mod obișnuit în decurs de 12 până la 36 de ore și este marcată de cefalee și mai severă, somnolență sau comă. Examenul CT cerebral în aceste condiții, arată o hipodensitate de dimensiuni mari la nivelul emisferei cerebeloase, cu obstrucția ventriculului IV și lărgirea ventriculilor laterali. Drenajul la nivelul ventriculului lateral poate preveni leziunile suplimentare sau moartea.

Accidentul vascular în teritoriul spinal

Infarctul ischemic produs de ocluzia arterială aterosclerotică afectează rareori măduva spinării. Mult mai frecvente sunt leziunile anoxice-ischemice secundare hipotensiunii arteriale prelungite (colaps) sau compresiunii măduvei (în cazul tumorilor intraspinale). Leziunile arteriale, când acestea apar, aproape întotdeauna afectează artera spinală anterioară, obstrucţia aterosclerotică afectând mai frecvent artera radiculară, de la acel nivel sau de la unul sau două nivele mai jos. Arteritele autoimune şi inflamatorii sunt, dacă se poate spune astfel, mult mai frecvente decât obstrucţiile aterosclerotice, în special la persoanele tinere şi tind să apară la nivel T4. În ambele situaţii leziunile neurologice se dezvoltă brusc şi rapid, atingând un maximum în decurs de 24 de ore de la debut, şi produc o mielopatie transversă, afectând jumătatea anterioară a măduvei spinării. Leziunile de tip neuron motor periferic pot fi detectate uneori la nivelul leziunii, combinate cu afectarea bilaterală, asimetrică a sensibilităţii termice şi dureroase, începând cu unul sau două dermatoame mai jos. Leziunile căilor cortico-spinale determină leziuni de tip neuron-motor central, caudal de nivelul leziunii. Disfuncţiile intestinale, ale vezicii urinare şi ale activităţii sexuale, la bărbaţi, se asociază în mod obişnuit acestor anomalii.

Tromboza venoasă cerebrală

Obstrucţia sinusurilor venoase cerebrale sau a ramurilor lor tributare principale poate avea mai multe cauze (Tabelul 117-8), între care infecţiile puerperale sunt cele mai frecvente. Ocluzia sinusului sagital comportă riscul cel mai mare, cauzând infarcte hemoragice bilaterale în ariile fronto-parietale parasagitale şi edem cerebral, potenţial fatal. Simptomele includ cefalee, letargie, scăderea forţei musculare în ambele membre inferioare şi, într-un grad mai mic, la nivelul membrelor superioare şi crize epileptice. Deseori tabloul clinic seamănă cu o encefalopatie progresivă sau chiar cu o encefalită virală. Examenul CT sau RMN cerebral poate fi foarte sugestiv, evidenţiind unul sau mai multe infarcte hemoragice situate bilateral, la nivelul ariilor cerebrale parasagitale. Diagnosticul se bazează pe identificarea sinusului obstruat prin examen RMN (secţiuni sagitale) sau în mod cert pe arteriografia cerebrală, care vizualizează arhitectura venoasă cerebrală.

Netratată, tromboza venoasă cerebrală simptomatică evolutivă, antrenează o mortalitate de 25 până la 40%.

TABELUL 117-8 **Cazurile majore de tromboză a sinusurilor venoase şi venelor cerebrale (aproximativ* în ordinea descrescătoare a frecvenţei)**

Ultimele luni de sarcină şi perioada postpartum
Factorii coagulanţi asociaţi neoplaziilor, coagulării intravasculare diseminate, purpurelor trombotice
Idiopatica
Deshidratarea severă sau hipervâscozitatea intrinsecă
Invazia tumorală a sinusului sagital anterior
Propagarea infecţiilor de la nivelul feţei, sinusurilor, mastoidei şi abceselor cerebrale

TABELUL 117-9 **Encefalopatia hipertensivă**

Cauze directe	Saltul hipertensiv sever; tratamentul cu eritropoietină pentru cancerul renal
Boli asociate	Boli renale, eclampsie, întreruperea bruscă a medicamentelor antihipertensive, feocromocitom
Manifestări clinice	Cefalee acută, greaţă, vomă, confuzie, cecitate corticală, convulsii, deficite motorii tranzitorii
Biologic şi paraclinic	TA>200/130 mmHg; hemoragii retiniene sau edem papilar, funcţie renală relativ normală (ureea serică <100 mg/dl); RMN arată arii mici diseminate sau confluente de leucoencefalopatie acută
Tratamentul	Reducerea TA în medie cu 30-40 mmHg/h, evitând scăderea bruscă a valorilor TA (trebuie controlat cu precizie ritmul perfuziei cu nitroprusiat); tratamentul convulsiilor cu Diazepam I.V.

T.A. = tensiunea arterială; I.V. = intravenos; RMN = rezonanţa magnetică nucleară

Tratamentul precoce cu heparină IV. poate reduce morbiditatea/mortalitatea cu peste jumătate, dacă este instituit în decurs de câteva ore sau zile de la debut.

Encefalopatia hipertensivă

Encefalopatia hipertensivă este o suferinţă ischemică cerebrală multifocală gravă indusă de o creştere severă, acută sau subacută, a tensiunii arteriale (Tabelul 117-9). Această situaţie a devenit rară datorită utilizării pe scară largă a medicamentelor antihipertensive.

Patogenia encefalopatiei hipertensive este legată de efectul creşterii valorilor tensiunii arteriale sistemice asupra arteriolelor cerebrale. Dacă tensiunea arterială depăşeşte limita superioară la care mecanismele autoreglării circulaţiei cerebrale sunt eficiente, apare o combinaţie de vasodilataţie şi vasoconstricţie arterială multifocală, producând zone mici de microhemoragii şi ischemie, cu o distribuţie difuză.

Diagnosticul diferenţial al encefalopatiei hipertensive include: insuficienţa renală acută (ureea serică > 100 mg/dl); encefalita (febră, fără hipertensiune arterială severă, obişnuit evoluţie lentă); tromboza de sinus venos cerebral; encefalopatia acută din intoxicaţiile cu plumb; coagularea intravasculară diseminată şi endocardită acută bacteriană.

Encefalopatia hipertensivă necesită un tratament de urgenţă cu nitroprusiat de sodiu administrat intravenos pentru scăderea promptă a tensiunii arteriale până la valori aflate la limita superioară a autoreglării circulaţiei cerebrale (în medie 130 ± 10 mmHg). Mai târziu, în decursul următoarelor 12 ore, tensiunea arterială sistemică poate fi redusă mai lent, astfel încât să permită adaptarea arteriolelor şi să reducă riscul hipoperfuziei cerebrale focale. Controlul, pe termen lung, al bolii hipertensive trebuie să reprezinte o prioritate.

Diagnosticul diferenţial al accidentului vascular cerebral ischemic.

Interpretarea datelor clinice împreună cu testele de laborator alese judicios pun cu acurateţe diagnosticul în aproape toate cazurile. Vârsta, modul de debut, prezenţa sau absenţa factorilor de risc cunoscuţi sau a evenimentelor vasculare

anterioare, indiferent de existența sau nu a deficitelor neurologice corespunzătoare unui anumit teritoriu vascular, furnizează cheia diagnosticului. Primele minute sau ore de evoluție arată dacă accidentul vascular cerebral este un AIT, sau este un AVC în progresie sau dacă leziunile s-au constituit. Istoricul bolii și examenul fizic al pacientului dezvăluie deseori prezența sau absența afecțiunilor sistemice cauzatoare ale accidentului vascular cerebral (vezi tabelul 117-1) , în special cardiace și ale vaselor mari. Aceste etape combinate cu probele uzuale de laborator (ex. sumar de urină, hemoleucogramă cu formulă și frotiu, probele biochimice uzuale, inclusiv ionograma, electrocardiograma (ECG), radiografia pulmonară), furnizează cu precizie diagnosticul de cele mai multe ori. Un examen CT sau RMN cerebral ar trebui făcut întotdeauna în cazurile când accidentul cerebral este constituit sau în progresie din cauză că aproape 4% din pacienți au alte boli, cum ar fi: neoplasm, hematoame, malformații vasculare sau abcese. Tomografia cerebrală sau, dacă aceasta este indisponibilă, puncția lombară, ar trebui efectuată înaintea administrării anticoagulantelor. Trebuie totuși să ne amintim că până și infarctele cerebrale mari pot să nu fie decelabile la examenul CT cerebral în primele 24-48 ore de la debut. Accidentul vascular cerebral ischemic rareori afectează persoane sub vârsta de 50 de ani, exceptând cazurile la care se asociază factorii specifici de risc, toxice identificabile sau cauze sistemice. Pacienții la care există astfel de antecedente necesită o evaluare deosebit de atentă.

Diferențierea între accidentele ischemice tranzitorii, accidentul vascular cerebral în progresie, accidentul vascular constituit minor întins se deduce din descrierea acestora. Câteva situații, oricum, pot fi fals interpretate ca accident vascular cerebral și invers (Tabelul 117-10). Crizele epileptice nu sunt în mod obișnuit dificil de deosebit de AIT repetate, pentru că ultimele produc rar semne motorii, durează mai puțin, și nu produc semne neurologice postictale. Paralizia care apare după criza epileptică poate fi deosebită în mod obișnuit de accidentul vascular cerebral. Glaucomul sau altă boală oculară locală, arterita craniană și migrena reprezintă alte cauze posibile de pierdere unilaterală a vederii. Migrena complicată poate produce simptome care să sugereze un accident vascular cerebral acut sau AIT în teritoriul vertebro-bazilar. Vârsta pacientului și istoricul bolii sunt, de cele mai multe ori, sugestive. Vertijul benign pozițional diferă de AIT în teritoriul vertebro-bazilar, prin legătura sa strictă cu schimbările de poziție și absența semnelor asociate de disfuncție a trunchiului cerebral.

Asocieri similare specifice pun diagnosticul în cazul vertijului Meniere sau labirintitei acute, ca și al stărilor de vertij nespecific ce apar la unele persoane vârstnice. Aritmiile cardiace rareori produc simptome asemănătoare AIT repetate, iar AIT la rândul lor, produc rar sincope. Hematomul subdural sau anevrismele intracraniene nerupte produc uneori scurte atacuri care nu pot fi diferențiate de AIT în teritoriul carotidian și pot avea o patogenie embolică similară. Accidentul vascular cerebral ischemic poate fi deosebit aproape întotdeauna de hemoragiile cerebrale profunde sau tumori prin examen CT similar. Angiografia vaselor cervico-cerebrale este de mică utilitate în evaluarea accidentului vascular cerebral acut, locul ei în diagnosticarea pacientului după accidentul vascular cerebral este menționat mai jos.

Diagnosticul etiologic este esențial pentru tratamentul AVC atât în stadiul acut cât și cronic (vezi Tabelul 117 – 1, 117 – 4). Ecocardiografia și studiul cineticii pereților cardiaci poate indica sursele potențiale de embolii la pacienții cu prolaps de valvă mitrală, stenoze valvulare, infarct miocardic anterior și detectează cazurile rare de mixom atrial. Electroencefalograma și alte studii clinice neurofiziologice rareori furnizează informații utile.

Investigațiile neinvazive, cum ar fi examenul echo Doppler al vaselor sistemului carotidian, sunt mult mai utile în stabilirea tratamentului profilactic, decât în stadiul acut. În general, cu cât leziunile neurologice inițiale sunt mai restrânse și mai reversibile, cu atât mai asiduă trebuie să fie investigarea cauzelor specifice, al căror tratament ar putea reduce riscul viitoarelor leziuni cerebrale.

TABELUL 117-10 Situațiile fals diagnosticate ca accident vascular cerebral

Greșit interpretate ca accident vascular cerebral	Greșit diagnosticate ca accident vascular cerebral
-Crize epileptice focale considerate AIT	-Migrena complicată
-Glaucomul confundat cu ocluzia de arteră retiniană	-Hematomul subdural
-Vertijul benign sau boala Meniere considerată AIT în teritoriul vertebro-bazilar	-Anevrismele mari care ocazional produc AIT repetate
-Sincopa vasodepresoare (vaso-vagală) interpretată ca accident vascular cerebral minor	-Hemoragia sau infarctul în tumoră

Tratamentul accidentului vascular cerebral acut

Mulți agenți farmacologici au fost testați fără succes în tratamentul accidentului vascular cerebral acut, dintre care: blocanții receptorilor pentru glutamat, blocantele canalelor de calciu, antioxidanți și alții. Agenții trombolitici, cum ar fi streptokinaza și activatorul tisular al plasminogenului (tPA) au fost testați în mod similar, dar până acum tendința periculoasă a streptokinazei de a induce hemoragie cerebrală fatală a limitat utilizarea acesteia. Într-un singur studiu recent, activatorul tisular de plasminogen (tPA) a fost dovedit că ar îmbunătăți rezultatele tratamentului în accidentul vascular cerebral acut la aproximativ 30% din cazuri, dacă se administrează la 180 de minute sau mai puțin după debutul simptomelor. Criteriile stricte descrise în Figura 117-2 sunt obligatorii în folosirea de tPA pentru reducerea complicațiilor. Rămâne de văzut dacă noii agenți ai claselor de medicamente, deja testați fără succes, vor reușit în viitor.

Tratamentul general al accidentului vascular cerebral constă în: măsuri medicale generale de îngrijire, reducerea valorilor mari ale tensiunii arteriale și a hipervâscozității (dacă acestea sunt prezente) și luarea măsurilor de prevenire a agravării imediate sau ulterior a deficitelor neurologice. Se încearcă stoparea evoluției accidentului vascular cerebral în progresie, prevenirea recurenței emboliilor cerebrale și limitarea la un deficit rezidual cât se poate de redus. Apariția edemului cerebral ischemic, poate necesita tratament după 24-48 de ore.

Folosirea și alegerea anticoagulantelor

Tratamentul cu aspirină este suficient de protector împotriva recurențelor tromboembolice și poate fi recomandat ca

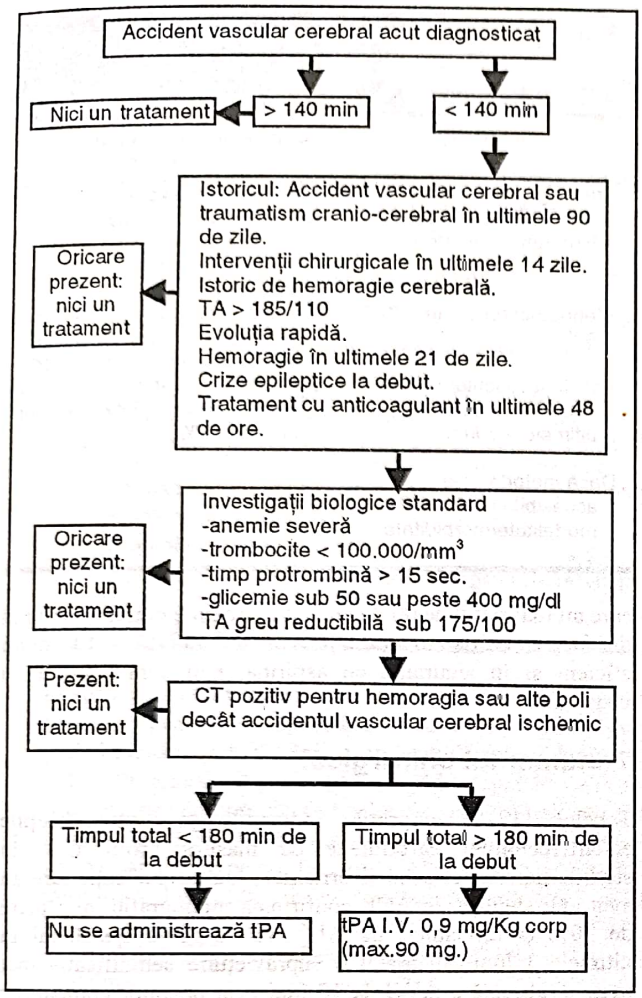


Figura 117-2

Evaluarea accidentului vascular cerebral acut în vederea terapiei tPA

terapie imediată în stadiul acut al accidentului vascular cerebral. Anticoagulantele au o valoare recunoscută împotriva factorilor de risc siguri şi bine documentaţi ai AVC. Tabelul 117-11 schiţează protocoalele larg acceptate pentru folosirea acestor agenţi în stadiul acut şi cronic al accidentului vascular cerebral. Administrarea anticoagulantelor trebuie atent controlată, deoarece pot apare complicaţii hemoragice chiar în condiţii de supraveghere de specialitate la aproximativ 1-2 % din cazuri (într-un an). Terapia cu heparină este iniţiată de la internare în următoarele cazuri: pacienţii care descriu AIT repetate la intervale scurte de timp; cei la care are loc progresia semnelor accidentului vascular cerebral în timpul minutelor sau orelor imediat următoare; cei la care se observă accentuarea deficitelor neurologice sau suprapunerea acestora peste un accident vascular cerebral considerat iniţial minor şi la pacienţii care prezintă semne şi simptome fluctuante de ischemie, în teritoriul carotidian sau vertebro-bazilar. În toate aceste situaţii, în afara AIT, fie un examen CT cerebral, fie (când această investigaţie nu este disponibilă) o puncţie lombară trebuie efectuată în prealabil pentru excluderea hemoragiei cerebrale. Administrarea heparinei ar trebui amânată cu cel puţin două ore după puncţia lombară, pentru a reduce riscul hematomului epidural local. Anticoagularea este contraindicată în prezenţa factorilor cuprinşi în tabelul 117-11. Anticoagularea se opreşte, la cei mai mulţi pacienţi, după 2 până la 4 săptămâni, cu excepţia acelora cu fibrilaţie atrială. Nu s-au demonstrat efecte benefice ale anticoagulantelor la pacienţii cu accident vascular cerebral complet constituit în 2-4 ore de la debut. La aceşti pacienţi trebuie să se procedeze imediat la aplicarea măsurilor profilactice cuprinse în tabelul 117-12.

Edemul cerebral ischemic.

Un grad mic de edem însoţeşte toate infarctele cerebrale. Devine detectabil în general în primele 12 până la 24 de ore după infarctul cerebral şi continuă să crească timp de 72 de ore. Infarctul emisferic întins, însoţit de edem important poate să producă hernierea transtentorială. Mărirea de volum, similară, a cerebelului poate comprima trunchiul cerebral sau obstrua căile de drenaj ale LCR. Fiecare din aceste condiţii poate fi fatală. Edemul cerebral produce arii hipodense detectabile la explorările imagistice cerebrale, arii care

TABELUL 117-11 Folosirea anticoagulantelor în accidentul vascular cerebral

I. Terapia în stadiul acut

A. Indicaţii

AIT repetitive frecvente în cursul unei zile sau mai multor zile. Agravarea progresivă a accidentului vascular cerebral.

B. Tehnică

Se începe cu heparina; concomitent se începe şi tratamentul cu warfarină. Se întrerupe tratamentul cu heparină când timpul de protrombină atinge valori de 1,5 ori mai mari faţă de normal. Se continuă cu warfarină 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de fibrilaţie atrială. În accidentul vascular cerebral acut constituit se administrează numai aspirină.

C. Contraindicaţii

Hipertensiunea arterială, fie sistolică > 170 mmHg, fie diastolică >100 mmHg; uremie, diatezele hemoragice, hemoragiile cerebrale (confirmată CT sau la puncţia lombară), puncţie lombară în ultimele două ore.

II. Tratamentul profilactic sau de durată

A. Indicaţii.

Infarctul miocardic acut, cu formare de trombi parietali. Procedura: administrarea de heparină în doze mari, continuată cu warfarină, până la dispariţia trombilor

Fibrilaţia atrială cronică, în asociere cu unul sau toţi factorii de risc următori:

1. Insuficienţă cardiacă congestivă în ultimele 3 luni
2. Istoric de hipertensiune arterială
3. Tromboembolism în antecedente
4. Disfuncţii ventriculare stângi şi/sau dilataţii ale atriului stâng confirmate ecocardiografic
5. Boli valvulare cronice

Fibrilaţia atrială în absenţa oricăruia din aceşti factori de risc este mult mai sigur tratată cu aspirină, administrată cronic.

B. Tehnica: iniţiere şi apoi administrare cronică a tratamentului cu warfarină, cu menţinerea timpului de protrombină la valori de 1,5 ori mai mari decât normalul.

C. Contraindicaţii: aceleaşi cu cele menţionate mai sus la punctul I-C.

înconjoară regiunea de infarct cerebral, mai mult sau mai puțin clar. În mod obișnuit aceste modificări nu pot fi vizualizate la examenul CT cerebral în primele 48 de ore de la debutul ictusului. În afara cazurilor în care edemul cerebral postischemic comprimă parenchimul, procesul produce puține simptome sau chiar nici unul. Tratamentul edemului cerebral masiv necesită corectarea sau tratarea complicațiilor medicale sistemice și, dacă hernierea este iminentă, administrarea intravenoasă a agenților depletivi cum ar fi manitolul, în efortul de a reduce volumul creierului. Hiperventilația pasivă susținută, de scurtă durată, reduce volumul intracranian prin inducerea vasoconstricției arteriale, cu o durată de până la 2 ore. Diureticele au un beneficiu minim. Inducerea stării de comă prin administrarea de anestezice, nu are valoare terapeutică. Corticoizii sunt contraindicați în tratamentul accidentului vascular cerebral; nu au nici un efect benefic asupra edemului asociat necrozei tisulare și pot accentua leziunile neurologice.

Tratamentul medical al pacienților cu accident vascular cerebral și cu factor de risc prezent

Odată trecută faza acută a accidentului vascular cerebral, tratamentul constă în recuperarea bolnavului, dacă aceasta este necesară, și în inițierea măsurilor destinate să reducă riscul de accident vascular cerebral în viitor, riscul de infarct miocardic sau de altă complicație vasculară (vezi Tabelul 117-12). Aspirina și ticlopidina se bucură de un succes dovedit în prevenirea recidivei de accident vascular cerebral și a infarctului miocardic. Ambele medicamente inhibă agregarea plachetară dar prin mecanisme de acțiune diferite.

Constatările curente arată că ticlopidina poate fi oarecum mai eficientă ca aspirina în toate cazurile, dar este mai costisitoare și produce neutropenie severă la aproximativ 1% dintre cei tratați. Nici dipiridamolul, nici sulfinpirazonul nu s-au dovedit a fi de valoare în tratamentul profilactic al accidentului vascular cerebral. Pacienții cu fibrilație atrială

TABELUL 117-12 Tratamentul factorilor de risc în accidentul vascular cerebral

Beneficii dovedite
Întreruperea fumatului
Reducerea valorilor tensiunii arterial sistolice care depășesc 160 mmHg, cu cel puțin 20 mmHg, dacă e posibil la valori sub 150 mmHg; reducerea presiunii arteriale diastolice care depășește 90 mmHg cu cel puțin 10 mmHg, dacă e posibil la valori de 85 mmHg sau mai puțin.
Tratamentul antiagregant plachetar cu aspirină 0,6 g pe zi sau ticlopidină 0,5 g pe zi.
Tratamentul chirurgical al stenozelor carotidiene >70% la pacienții simptomatici selectați.
Dacă obezitatea este prezentă, scăderea ponderală.
Beneficii posibile
Exerciții fizice
Scăderea nivelului colesterolului
Endarterectomia carotidiană chirurgicală la pacienții asimptomatici cu stenoze >70%
Ingestia moderată de alcool
Controlul diabetului zaharat

TABELUL 117-13 Endarterectomia carotidiană în profilaxia accidentului vascular cerebral

Indicații	Contraindicații sau indicații incerte
Starea generală bună	Boli medicale severe
Tratament în caz de hipertensiune arterială	Absența antecedentelor de AIT sau accident vascular cerebral constituit recent, ipsilateral
Stenoze carotidiene >70%-90%	Serviciu chirurgical lipsit de experiență în aplicarea tehnicii, sau cu mobilitate >2%
Accident vascular constituit sau AIT ipsilateral în ultimele 3-6 luni	Stenoza de arteră carotidă internă, fie completă sau mai mică de 70%
Dacă metoda este accesibilă iar riscul de mortalitate/morbiditate < 2%	

care au mai puțin de 60 de ani și la care nu e prezent nici unul din factorii de risc menționați în tabelul 117-12, pot fi tratați eficient și în siguranță cu aspirină, mai curând decât cu warfarină.

Tratamentul chirurgical

Tabelul 117-13, cuprinde indicațiile și contraindicațiile endarterectomiei carotidiene ca măsură profilactică. În studiile nord-americane și britanice, numai pacienții care au avut atât stenoză de ACI, confirmată angiografic, mai mare de 70% și un istoric de AIT sau de AVC ipsilateral în ultimele 3 luni, au arătat o supraviețuire semnificativ mai mare și absență a AVC, la 18 luni post operator comparativ cu lotul martor, cu tratament nechirurgical. Rata accidentului vascular sever și mortalitatea au scăzut aproximativ la jumătate. Nu a fost demonstrat nici un beneficiu al tratamentului chirugical, în studiile pe pacienți cu o stenoză carotidiană mai mică de 70%, la cei fără evenimente cerebrale recente preoperatorii sau la cei cu stenoză carotidiană completă. Dovezile arată că rata crescută de mortalitate-morbiditate la tratamentul chirurgical contraindică endarterectomia carotidiană la pacienții cu accident vascular cerebral evolutiv. Alte contraindicații ar fi: accidentele vasculare cerebrale majore recente, infarctul miocardic, hipertensiunea arterială necontrolată și dezechilibrele metabolice sistemice severe.

Prognosticul în accidentul vascular cerebral

Aproape un sfert dintre pacienții cu accident vascular cerebral acut constituit mor în timpul spitalizării. Vârsta înaintată, suferințele severe de trunchi cerebral, coma și bolile cardiace grave asociate, toate înrăutățesc perspectivele. Dintre supraviețuitori, aproape 40% dintre pacienții cu AVC acut au recuperare funcțională bună. Gradul și rata acesteia depind de severitatea cazului, de intensitatea ameliorării în decursul primelor două săptămâni, de vârstă, de gradul tulburărilor de limbaj și ale funcțiilor cognitive remanente. Puțini pacienți cu afazie Wernicke severă sau cu demență își redobândesc aproape complet independența. Deficitele

TABELUL 117-14 Cauze netraumatice de hemoragie intracraniană

I. Hemoragia intracerebrală

A. Hemoragia "hipertensivă", aterosclerotică: mare, localizată în principal în nucleii bazali, talamus, cerebel, punte. Deseori se manifestă clinic catastrofal; derivă direct din leziunile vasculare degenerativ-aterosclerotice. Numai 60% apar la cei hipertensivi.

B. Hemoragia lobară: dimensiuni mai mici apar în regiunea polului frontal, temporal sau lobii occipito-parietali. Mai frecventă la vârstnici şi în asociere cu angipatia amiloidă sau cu malformaţii ale vaselor mici. Unele sunt asimptomatice.

C. Hemoragii în cazul malformaţiilor vasculare: de dimensiuni mari sau mici, multe sunt criptice, lobare.

D .Hemoragii neobişnuite: hemoragii în tumorile cerebrale, asociate discraziilor sanguine sau terapiei cu anticoagulante, cea din vasculopatiile inflamatorii, secundară infarctului venos.

II. Hemoragia subarahnoidiană

A. 85% apare în cazul anevrismelor congenitale sacciforme, 10-15% penetrează parenchimul cerebral.

B. 15% fără cauză evidentă.

motorii sau hemihipoesteziile marcate, care persistă după trecerea primelor săptămâni, reduc în mod similar probabilitatea redobândirii independenţei bolnavului în viitor. Prognosticul pacienţilor cu AIT repetate depinde de prezenţa sau de absenţa factorilor de risc asociaţi, în special ai celor cardiaci. Studii variate indică un risc combinat de aproximativ 12% pe an, fie pentru AVC minor, pentru infarct miocardic, fie pentru deces (cauzat de una din afecţiuni). Riscul anual al acestor consecinţe atinge valori de aproximativ 20% în rândul pacienţilor cu AVC major constituit.

HEMORAGIA CEREBRALĂ INTRAPARENCHIMATOASĂ SPONTANĂ

Hemoragiile cerebrale spontane (netraumatice) pot apărea primitiv în interiorul substanţei cerebrale (intracerebral sau intraparenchimatos) sau la nivelul suprafeţei creierului (subarahnoidian). Tabelul 117-14 cuprinde principalele cauze. Hemoragiile cerebrale însumează aproximativ 15% din accidentele vasculare manifeste clinic, dar au o importanţă medicală mai mare, din cauza consecinţelor lor serioase. Tabelul 117-15 cuprinde manifestările clinice cele mai caracteristice.

Hemoragia cerebrală de cauză hipertensivă – aterosclerotică

În linii mari, aproximativ 80% din hemoragiile cerebrale parenchimatoase spontane intră în această categorie. Hipertensiunea arterială veche precede sângerarea în aproape 2/3 din cazuri, cu o incidenţă a hemoragiei în general paralelă cu intensitatea şi durata acestei afecţiuni. Fie că hipertensiunea arterială este sau nu prezentă, prezenţa hemoragiei indică o zonă vulnerabilă ce se găseşte la nivelul pereţilor arteriolelor penetrante cu diametrul de aproximativ 100 până la 150 microni. Hemoragia spontană poate afecta aproape orice zonă a creierului, cu toate că cele mai frecvente localizări pentru hemoragia de cauză hipertensivă – aterosclerotică sunt la nivelul regiunilor cerebrale profunde ale capsulei interne, ganglionilor bazali şi talamusului, ca şi în punte şi la nivelul regiunilor profunde nucleare ale cerebelului (figura 117-3 şi 117-4). În contrast cu AVC ischemic, care în mod obişnuit apare în timpul somnului, cele mai multe hemoragii cerebrale debutează în timpul stării de veghe, deseori asociindu-se cu efortul fizic. Cefaleea severă, instalată brusc "cea mai intensă din viaţa mea", anunţă adesea debutul, urmată în decurs de minte sau ore, de apariţia semnelor neurologice , ale căror tip şi severitate reflectă locul şi extensia hemoragiei. În mod caracteristic, examenul clinic general descoperă existenţa hipertensiunii arteriale, severă pentru un timp, şi de obicei cardiomegalie, ca şi modificări hipertensive sau aterosclerotice la nivelul arterelor retiniene.

Hemoragia localizată în ganglionii bazali şi capsula internă

Cefaleea de la debut apare în mod obişnuit ipsilateral cu hemoragia şi este urmată, în scurt timp, de o hemipareză controlaterală progresivă, deseori însoţită de deviaţia globilor oculari înspre partea leziunii din cauza afectării câmpului ocular frontal adiacent care se ocupă de mişcările globilor

TABELUL 117-15 Caracteristicile hemoragiei cerebrale acute, spontane, severe

Localizare	Cefalee	Semne motorii şi senzitive	Oculomotricitatea	Starea de conştienţă
Ganglionii bazali-capsulă internă	Ipsilaterală hemoragiei; generalizată, severă	Hemiplegie contralaterală, convulsii	Globii oculari deviaţi spre partea leziunii	Frecvent comă
Talamus	Fie bilaterală, fie unilaterală; moderată	Hemipareza contralaterală, hemianopsia, frecvent deficit senzitiv la nivelul unui hemicorp	Globii oculari deviaţi în jos şi de partea opusă leziunii	Somnolenţă până la comă (în leziunile întinse)
Punte	Cataclismică, generalizată	Respiraţie stertoroasă, rigiditate de decerebrare	Pupile punctiforme, paralizia bilaterală a privirii laterale, reverenţa oculară ("bobbing)"	Comă în decurs de secunde sau minute
Cerebel	Ipsilaterală hemoragiei; occipitală	Ataxie ipsilaterală, dizartrie, pareză facială	Reducerea sau paralizia mişcărilor conjugate ale globilor oculari ipsilateral	Tardiv stupor sau comă, în cazurile de compresiune a trunchiului cerebral

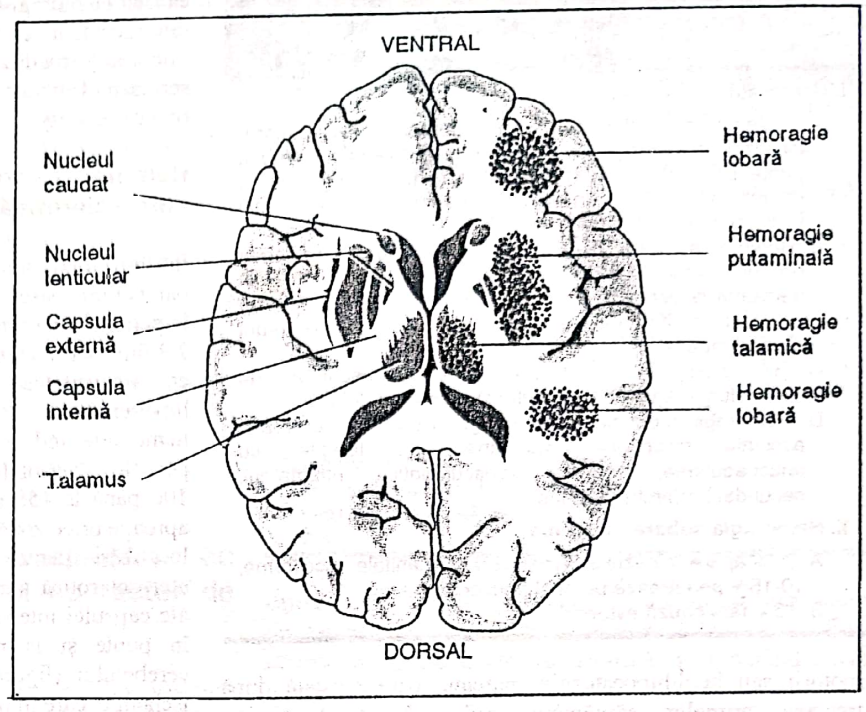


Figura 117-3
Secțiune orizontală la nivelul emisferelor cerebrale ilustrând localizările frecvente ale hemoragiilor talamice, putaminale și lobare

oculari. Convulsiile sunt frecvente și pot avea fie aspect generalizat, de tip grand-mal, fie focal, afectând hemicorpul situat controlateral față de hemoragie. În ultimul caz globii oculari sunt frecvent deviați de partea opusă leziunii în timpul crizelor convulsive. Hemoragia cu efracție în ventriculii laterali este frecventă și precipită simptomele vegetative: tremurături, greață și vărsături. Hemoragiile mari, care depășesc 2,5 – 3 cm în diametru, în mod frecvent produc instalarea stării de comă în decurs de câteva ore și cele mai multe dintre acestea evoluează către invaliditate severă sau deces. Hemoragiile de dimensiuni mai mici cauzează mai puține leziuni neurologice și ameliorarea la sfârșitul bolii poate fi considerabilă.

Hemoragia talamică

Cu toate că este gravă, adesea are dimensiuni mici și este mai puțin devastatoare. Anestezia controlaterală, hemianopsia, hemipareza sau hemiplegia sunt caracteristice. Compresiunea

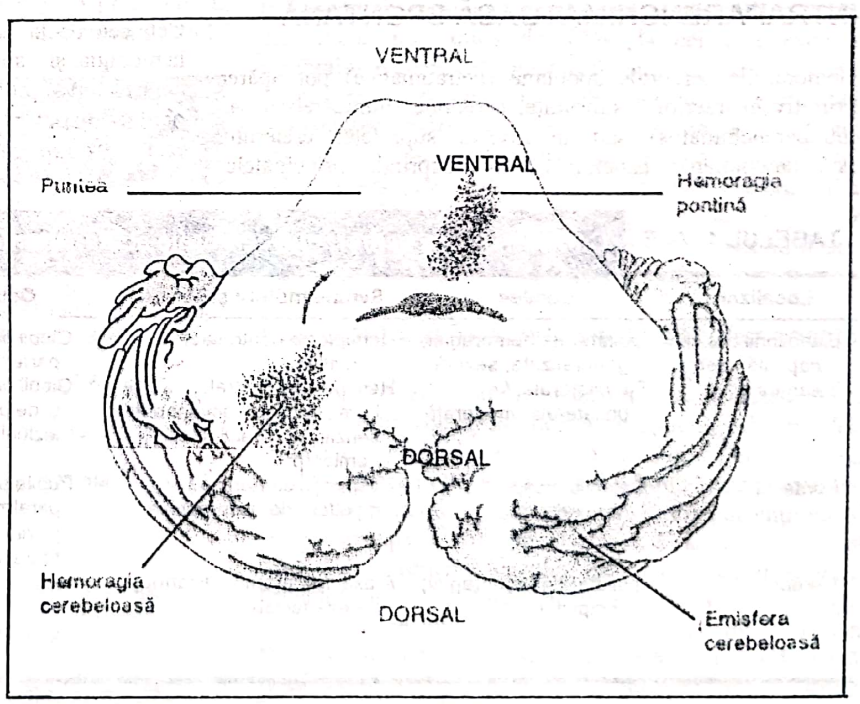


Figura 117-4
Secțiune orizontală la nivelul punții și cerebelului adiacent, arătând localizările obișnuite ale hemoragiei. Săgeata indică o linie frecventă de-a lungul căreia hemoragia cerebeloasă se poate extinde către punte

tectului mezencefalic produce în mod obişnuit somnolenţă, care numai ocazional evoluează spre comă. Oculomotricitatea este în mod frecvent afectată şi se traduce printr-o paralizie a privirii în sus, astfel încât ochii privesc în jos şi lateral în poziţia de repaus, reprezentând un semn aproape patognomonic al hemoragiei în această zonă. Compresiunea mezencefalului poate cauza, tranzitor, inegalitate pupilară sau pupile fixe.

Hemoragia pontină

Această situaţie este definită în tabelul 117-15. Decesul se produce la cei mai mulţi dintre pacienţi. Cei care supravieţuiesc sunt tetraplegici şi total dependenţi de îngrijire.

Hemoragia cerebeloasă

Cefaleea occipitală unilaterală reprezintă, de obicei, debutul urmat de ataxie ipsilaterală a membrelor, dizartrie, uneori greaţă şi vărsături. Tulburările de echilibru, pareza facială ipsilaterală şi diplopia cu paralizia mişcărilor conjugate ale globilor oculari, deseori apar în decurs de câteva ore şi poate exprima extensia hemoragiei în punte, fie numai compresiunea acesteia. Alterarea stării de conştienţă sau apariţia sindromului de neuron motor central la nivelul extremităţilor, sugerează accentuarea compresiei asupra trunchiului cerebral.

Hemoragia lobară

Aceasta apare la periferia substanţei albe a emisferelor cerebrale sau cerebeloase. De obicei acestea au dimensiuni mici şi produc doar disfuncţii neurologice limitate în faza acută sau cronică, spre deosebire de cele de cauză hipertensivă-ateromatoasă descris mai sus. În rândul persoanelor mai tinere, cele mai multe hemoragii lobare apar în cazurile de malformaţii arterio-venoase detectabile la explorările imagistice cerebrale sau drept complicaţii ale abuzului de medicamente simpaticomimetice. Angiopatia amiloidă a vaselor cerebrale este cauza principală la vârstnici ce, în mod obişnuit, se manifestă ca boala Alzheimer.

Diagnosticul

Hemoragia în tumorile cerebrale adesea poate fi greu deosebită de accidentul vascular acut, dar hemoragiile întinse produc mult mai frecvent simptome severe. Cefaleea, hipertensiunea severă, stuporul, greaţa şi vărsăturile, convulsiile, semnele vegetative şi pierderea stării de conştientă sunt toate mai caracteristice hemoragiei decât ischemiei. Dacă hemoragia ajunge în spaţiul subarahnoidian sau dacă hernierea creierului este iminentă, apare redoarea de ceafă. Examenul CT cerebral este test diagnostic pentru hemoragia cerebrală, dar nu şi pentru cauza hemoragiei. La pacienţii care nu sunt hipertensivi, cei de vârstă tânără, sau cei care au mai puţine semne neurologice devastatoare se recomandă efectuarea arteriografiei cerebrale pentru decelarea anomaliilor vasculare potenţial tratabile. Puncţia lombară poate precipita hernierea cerebrală fatală şi ar trebui evitată, cu excepţia cazurilor când explorările imagistice cerebrale sunt indisponibile şi a celor în care meningita acută bacteriană pare foarte probabilă.

Tratamentul

Tratamentul constă în ajustarea nivelului tensiunii arteriale la valori aproape normale şi aplicarea măsurilor suportive. Când semnele clinice şi examenul CT cerebral sugerează că o hemoragie cerebeloasă determină compresia trunchiului cerebral sau produce hidrocefalia acută, decomprimarea ventriculară laterală, îndepărtarea revărsatului sanguin sau decompresiunea fosei posterioare pot salva viaţa bolnavului. Eforturile de a drena chirurgical hemoragiile acute cerebrale sunt rareori pline de succes. Viaţa poate fi salvată, dar sechelele sunt frecvent devastatoare.

Doar puţini pacienţi care sunt în stare de comă din cauza unei hemoragii cerebrale supravieţuiesc, iar cei cu afectare extinsă a trunchiului cerebral rămân serios invalidaţi neurologic. Recuperarea neurologică spontană importantă se poate produce totuşi, chiar după hemoragii mari sau moderate localizate la periferia emisferelor cerebrale sau cerebeloase, deoarece sângele mai mult disecă ţesuturile, decât determină distrugerea lor.

ANEVRISMELE INTRACRANIENE

Anevrismele intracraniene apar în trei forme caracteristice: fusiforme, micotice şi sacciforme.

Anevrismele fusiforme reprezintă dilataţii ale arterei bazilare sau ale porţiunii intracraniene a arterei carotide. Ele au un aspect cilindric sau ovalar neregulat, uneori atingând dimensiuni de 5-10 cm în diametru. De obicei sunt asimptomatice, dar uneori, mai ales când au dimensiuni mari, comprimă ţesutul adiacent sau nervii cranieni, generând disfuncţii neurologice locale. Anevrismele fusiforme ale arterei bazilare produc, în mod caracteristic, afectarea multiplă, asimetrică, bilaterală a nervilor cranieni, oriunde de la nivelul mezencefalului până la nivelul bulbului (de la perechea a treia de nervi cranieni până la perechea a 10-a). În mod similar, anevrismele mari din porţiunea intracraniană a arterei carotide pot determina pierderea ipsilaterală a vederii sau hemianopsia controlaterală. Asemenea anevrisme se rup rar , iar tratamentul chirurgical nu are succes.

Anevrismele micotice apar în cursul endocarditelor bacteriene, când embolii septici se cantonează într-un vas cerebral periferic, producând ischemie endotelială locală. Secundar, bacteriile invadează peretele arterial, având ca rezultat scăderea rezistenţei acestuia cu formarea dilataţiei anevrismale. Anevrismele micotice sunt deseori multiple şi apar în mod caracteristic la periferia sistemului arterial cerebral. Unele se rezolvă cu tratament antibiotic, dar cele care sunt remanente după rezolvarea infecţiei cardiosistemice necesită tratament chirurgical.

Anevrismele sacciforme congenitale apar la nivelul punctelor de bifurcaţie ale vaselor din poligonul Willis de la baza creierului (figura 117-5). În teritoriul anterior, acestea se formează în special la joncţiunea dintre artera cerebrală anterioară şi artera comunicantă anterioară, precum şi la nivelul joncţiunii dintre artera cerebrală medie şi artera comunicantă posterioară sau artera carotidă internă. Anevrisme similare pot să apară la nivelul emergenţei

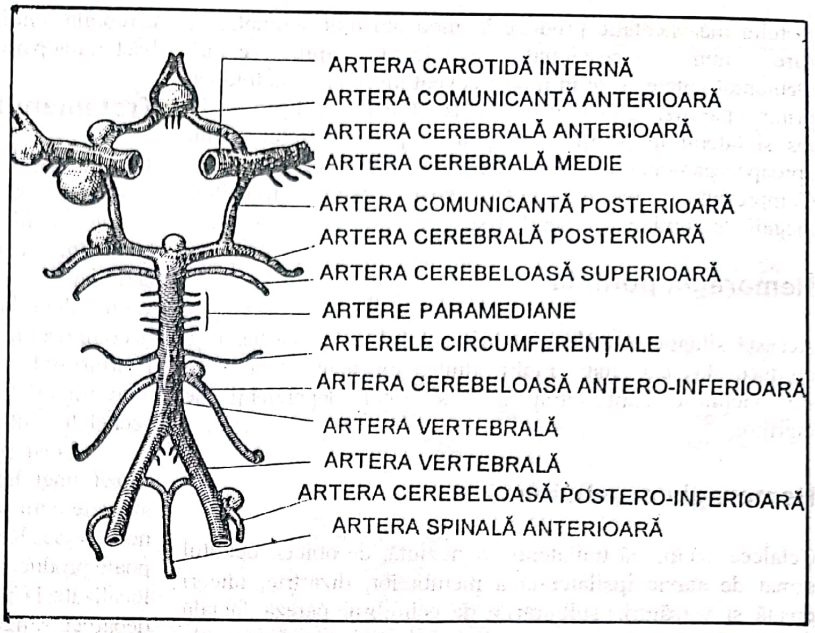


Figura117-5

Localizările cele mai obișnuite ale anevrismelor sacciforme ("berry"). Mărimea anevrismului reprezentată pe diagramă la nivelul diverselor localizări, este direct proporțională cu frecvența acestora la acel nivel.

oricărei ramuri arteriale mari din sistemul vertero-bazilar. Anevrismele sacciforme variază ca dimensiuni, de la câțiva milimetri până la 1-2 cm sau chiar mai mult. Astfel de anevrisme mai mari de 1,5-2 cm, sunt denumite "gigante" și au un risc major de rupere.

Anevrismele sacciforme par a fi rezultatul unui defect congenital al adventicei și tunicii musculare de la nivelul zonei de emergență a vaselor situate la baza craniului. Aceste puncte de minimă rezistență permit formarea anevrismului și eventuala ruptură. Astfel de anevrisme pot să apară și în asociere cu anumite tumori cerebrale, probabil eliberatoare ale unui factor angiotrofic neprecizat. Anevrismele congenitale sunt mai frecvent întâlnite la persoanele cu hipertensiune arterială veche, mai ales la cele cu coarctație de aortă și rinichi polichistic. Unele persoane au anevrisme intracraniene multiple. Ereditatea creează o predispoziție scăzută dar certă.

Manifestările clinice ale anevrismului rupt și ale hemoragiei subarahnoidiene

Acestea pot fi împărțite în cinci faze:

Debutul, prima săptămână a simptomelor acute, a riscului de infarct cerebral ischemic secundar, dezvoltarea hidrocefaliei comunicante și indicațiile de tratament chirurgical și rezultatele acestuia.

În mod obișnuit primele simptome constau în cefalee instalată brusc, atroce, uneori urmată de sincopă cu durată scurtă, ultima având drept cauză fie o aritmie cardiacă indusă neurogen, fie scurta comoție cerebrală care însoțește creșterea bruscă a presiunii intracraniene. Manifestările ulterioare depind de localizarea și dimensiunea hemoragiei. Mici sângerări produc uneori o cefalee severă (cefaleea santinelă) care apoi scade în intensitate în decursul următoarelor zile. Hemoragiile mai mari, limitate la spațiul subarahnoidian, produc o cefalee mai intensă și mai persistentă, urmată în decurs de 12 până la 24 de ore de semne de iritație meningeală, prin liza eritrocitelor eliberându-se în LCR pigmenții cu efect iritativ.

Redoarea de ceafă implică o hemoragie de dimensiuni mari, apărută fie în fosa posterioară, fie determinând creșterea bruscă a presiunii intracraniene cu herniere amigdalelor cerebeloase. Hemoragiile retiniene pot apărea în decurs de minute de la debutul hemoragiei subarahnoidiene. Semnele neurologice focale sau alterarea stării de conștiență la debut sugerează faptul că sângele a penetrat în parenchim.

Hemoragiile severe pot produce stare de comă imediat, prin invadarea parenchimului sau efracție în sistemul ventricular. Coma persistentă are un prognostic prost. După prima zi, apariția de semne noi neurologice reflectă fie resângerarea, fie infarctul cerebral cauzat de vasoconstricția secundară indusă de prezența sângelui în spațiul subrahnoidian.

La puține ore după debutul hemoragiei, o varietate de tulburări secundare și sistemice pot complica tabloul clinic. Sângerarea inițială poate stimula eliberarea de cotecolamine sistemice, care produc micronecroze miocardice difuze și modificări pe ECG. Hiperglicemia marcată, leucocitoza și febra au o patogenie adrenergică similară. Ulterior, febra, leucocitoza și delirul pot dura o săptămână sau mai mult din cauza iritației meningelui, datorită prezenței sângelui în spațiul subarahnoidian. Majoritatea pacienților cu forme severe de hemoragie subarahnoidiană acută prezintă un nivel crescut al hormonului antidiuretic (ADH), care predispune la hiponatremie. Simptomele tardive ca letargia, delirul, stuporul sau semne piramidale discrete pot reflecta apariția unei hidrocefalii comunicante, secundară blocării căilor de drenaj a LCR.

Diagnosticul pozitiv

Prima regulă este tratarea cu toată atenția a unei cefalei severe, instalate brusc, la un adult anterior sănătos. Cu toate că unele din cazurile de cefalee cu caracter "fulgerător" se dovedesc a fi benigne, când există îndoieli serioase asupra etiologiei cefaleei trebuie făcut un examen CT cerebral, care detectează cele mai multe hemoragii subarahnoidiene, sau o puncție lombară, având grijă să se determine sângerarea

intrinsecă prin centrifugarea lichidului hemoragic şi analiza supermatantului.

Pentru mulţi pacienţi, evident grav bolnavi, care prezintă simptome tipice, examenul CT cerebral este tehnica paraclinică de elecţie; dacă nu se evidenţiază prezenţa sângelui, atunci trebuie făcută puncţia lombară, pentru evidenţierea altor cauze grave de cefalee acută severă. CT arată de asemenea prezenţa acumulărilor de sânge de dimensiuni mari, în spaţiul subarahnoidian sau la nivelul parenchimului şi constituie un reper pentru comparările ulterioare, în cazul agravărilor care survin fără explicaţie. Examenul CT cerebral cu substanţă de contrast şi RMN cerebral efectuate cu aparate moderne descriu, adesea, anevrisme cu diametrul mai mare de 5 mm ca şi malformaţii arterio-venoase care pot fi cauza hemoragiei.

Hemoragia acută subarahnoidiană este o afecţiune care pune în primejdie viaţa bolnavului şi ar trebui tratată numai de un personal specializat.

Odată ce boala este diagnosticată, pacienţii ar trebui trimişi imediat în grija unor neurochirurgi experimentaţi, într-un serviciu medical specializat. Arteriografia este indispensabilă pentru identificarea şi localizarea anevrismelor şi ar trebui făcută de neuroradiologi cu experienţă, cât mai curând posibil. La pacienţii cu risc mare sau când se anticipează că intervenţia chirurgicală va fi făcută în altă parte, nu se obţine nici un avantaj prin adăugarea riscurilor arteriografiei la o stare deja precară.

Tratamentul şi prognosticul

Tratamentul optim al hemoragiei subarahnoidiene de cauză anevrismală constă în cliparea chirurgicală a vaselor care sângerează, cât mai curând posibil după debut. Pacienţii cu şanse bune, operaţi în decurs de o zi de la sângerarea acută se bucură de rata cea mai mare de supravieţuire şi de cele mai puţine complicaţii neurologice. Prognosticul este mult mai rezervat la pacienţii la care evoluţia se complică, de la început, cu alterarea stării de conştienţă, confuzie sau deficite neurologice severe. Dintre toţi pacienţii cu hemoragie subarahnoidiană, două treimi decedează în decurs de o lună (mulţi înainte de a ajunge la spital), iar aproape un sfert din supravieţuitori sunt incapacitaţi sever

În primele două săptămâni după debut există riscul cel mai mare de resângerare, la aproximativ 30% din cazuri. Printre pacienţii ale căror anevrisme nu pot fi tratate cu succes, resângerarea, cu un risc al mortalităţii de două treimi din cazuri, continuă cu o rată de aproximativ 3% pe an.

Tratamentul medical al hemoragiei subarahnoidiene acute constă în repaus la pat, sedare uşoară şi analgezice neopiacee. Blocantul de calciu Nimodipina scade, la aproximativ o treime din cazuri, incidenţa infarctului cerebral după hemoragie subarahnoidiană şi ar trebui administrat imediat, per os, în doze de 60 de mg la fiecare 4 ore, timp de 21 de zile.

Tratamentul chirurgical ar trebui amânat sau evitat la pacienţii care sunt neurologic instabili, care au deficite mari neurologice şi la cei stuporoşi sau comatoşi. De asemenea, cele mai multe autorităţi în domeniu evită tratamentul chirurgical imediat la pacienţii la care arteriografia arată prezenţa vasospasmului. Starea de confuzie persistentă neexplicată de leziunile focale în asociere cu prezenţa hidrocefaliei progresive la examenul tomografic cerebral poate fi ameliorată, uneori, prin montarea unui şunt ventricular. Nu este stabilit dacă tratamentul chirurgical în cazul anevrismelor, după primele 30 de zile de la debut, are vreun avantaj faţă de evoluţia naturală a bolii.

MALFORMAŢIILE ARTERIO-VENOASE

Patru tipuri de malformaţii vasculare pot afecta creierul şi anume: 1) telangiectaziile capilare, rareori o cauză de suferinţă clinică 2) angioamele venoase. O formă o constituie sindromul Sturge-Weber; uneori, angioamele mai mari se pot rupe sau, când apar la nivel spinal, pot produce compresiune tisulară 3) angioamele cavernoase constituite din vase mici, care uneori reprezintă surse oculte de hemoragii intracerebrale 4) malformaţii arterio-venoase (MAV) constând din ghemuri vasculare în care arterele se conectează direct cu venele. MAV pot afecta oricare regiune a creierului sau măduvei spinării şi pot avea diametre cuprinse între câţiva milimetri până la 10 cm sau mai mult. Cele mai multe apar în cazurile de anomalii congenitale ale pereţilor arteriali, la nivelul punctelor de joncţiune între două sau mai multe artere intracraniene mari, ca de exemplu în zona fronto-parietală profundă unde converg ramurile distale ale arterelor cerebrale anterioare, medii şi posterioare. Cele mai multe MAV cresc treptat în dimensiune determinând apariţia simptomelor peste vârsta de 30 de ani.

MAV pot cauza trei tipuri de afectare neurologică: 1) mai mult de jumătate sângerează intermitent, producând hemoragii intraparenchimatoase sau subarahnoidiene care de obicei sunt mai mici şi mai puţin periculoase decât cele care rezultă în hemoragiile din hipertensiunea arterială sau ruptura anevrismelor saciforme 2) unele pot cauza crize epileptice focale şi 3) altele cresc lent producând deficite neurologice progresive. Un procent mic de MAV se asociază cu cefalee unilaterală semănând cu migrena clasică; printre cazurile de migrenă aceştia reprezintă o cauză rară, oricum. Tratamentul chirurgical al MAV cu toate că deseori este încununat de succes, este dificil din punct de vedere tehnic. Tehnicile neuroradiologice invazive au deseori un succes şi mai mare. Este de preferat ca MAV de dimensiuni medii, descoperite incidental la tomografia cerebrală sau la arteriografie şi care nu produc simptome să rămână sub observaţie. În mod similar, pacienţii care au ca singure manifestări clinice crizele epileptice, frecvent sunt trataţi cel mai bine numai cu anticonvulsivante. Malformaţiile arterio-venoase mai mici de 3 cm în diametru, pot fi coagulate cu fascicule de protoni sau radiaţii gama focalizate. Riscul de apariţie al leziunilor neurologice sau sângerărilor fatale în MAV intracraniene este relativ scăzut şi cazurile trebuie evaluate individual în centre neurologice cu experienţă.

BIBLIOGRAFIE

Adams HP, Biller J: Ischemic cerebrovascular disease. *In* Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds.): Neurology in Clinical Practice. 2nd ed. Vascular Diseases of the Nervous System. Boston, Batterworth-Heinemann, 1996; pp 993-1047.

Bronner LL, Kanter DS, Manson JE: Primary prevention of stroke. New Engl J Med, 1995; 333:1392-1400.

Case CS: Intracerebral hemorrhage. *In* Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds.): Neurology in Clinical Practice. 2nd ed. Vascular Diseases of the Nervous System. Boston, Batterworth-Heinemann, 1996.

118

Traumatismele craniene şi ale coloanei vertebrale

LEZIUNILE CRANIO-CEREBRALE

Fiziopatologie

În Statele Unite mor anual, din cauza leziunilor cerebrale post traumatice în medie 52.000 de persoane, iar din anul 1900 mai mult de jumătate dintre acestea sunt provocate de arme de foc. Între timp cazurile de moarte prin accidente rutiere au scăzut la 22% reflectând eficienţa măsurilor preventive în acest domeniu.

Leziunile focale deschise provocate prin zdrobire sau obiecte penetrante afectează anumite arii cerebrale. Proiectilele penetrante cu viteză mare pot provoca unde de şoc care determină leziuni în arii mai îndepărtate ale emisferelor cerebrale şi trunchiului cerebral. Cele mai multe leziuni focale se produc relativ localizat necesitând tratament chirurgical imediat. Leziunile cerebrale secundare traumatismelor închise sunt diferite şi depind de intensitatea impactului, de direcţia de deplasare a craniului şi de apariţia sau nu a complicaţiilor. Ingestia de alcool sau intoxicaţia cu droguri cresc incidenţa şi gravitatea leziunilor. Dezechilibrele sistemice care apar ca şi complicaţii, influenţează nefavorabil tratamentul şi rezultatele acestuia.

Cele mai multe leziuni cerebrale care apar în traumatismele craniene închise, rezultă prin acţiunea forţelor de acceleraţie – deceleraţie cauzate de impact. Forţa de inerţie determină strivirea parenchimului cerebral de cutia craniană imobilă, astfel încât se produc leziuni atât la punctul de impact, cât şi la distanţă, la un unghi de 180° (contralovitură). (Fig.118-1). Leziunile prin torsiune care se asociază, literalmente rup fasciculele substanţei albe, în felul acesta distrugând conexiunile cerebrale. În astfel de circumstanţe prezenţa sau absenţa fracturilor este relativ puţin importantă în comparaţie cu suferinţa gravă a parenchimului cerebral. Îngrijirea bolnavilor cu traumatisme cranio cerebrale grave cade în grija specialiştilor neurochirurgi sau de medicină de urgenţă. Medicii de medicină generală sunt mai mult implicaţi în acordarea primului ajutor la locul accidentelor rutiere şi, în mod special, în îngrijirea efectelor cronice ale traumatismelor craniene uşoare care nu necesită spitalizare de urgenţă.

Traumatismele craniene severe

Severitatea traumatismelor se apreciază funcţie de prezenţa sau absenţa tulburărilor neurologice asociate (senzoriale, motorii, respiratorii), cu sau fără afectarea stării de conştienţă, prezenţa sau absenţa tulburărilor neurologice asociate care afectează funcţiile neuro-oftalmologice motorii şi respiratorii furnizează cel mai bine indexul de severitate. Ulterior, severitatea poate fi evaluată în funcţie de durata stării de comă şi a amneziei anterograde sau retrograde. Tabelul 118-1 prezintă algoritmul măsurilor terapeutice imediate.

Leziunile uşoare sunt acelea în care pacientul afirmă numai o ameţeală uşoară sau o afectare parţială a stării de conştienţă şi examenul neurologic este normal. Nici spitalizarea, nici explorările de laborator nu sunt necesare atâta timp cât pacientul este responsabil şi va raporta complicaţiile care pot apărea, iar la examenul clinic nu există nici un semn neurologic. Dacă există dubii se recomandă efectuarea unei tomografii cerebrale (CT) pentru a exclude un hematom extradural sau parenchimatos incipient. Când tomografia cerebrală este accesibilă, radiografiile craniene sunt inutile.

Comoţia cerebrală reprezintă o pierdere a stării de conştienţă sau o amnezie globală de scurtă durată, fără tulburări neurologice reziduale, imediate sau tardive, detectabile la examenul clinic sau paraclinic. Knockout-ul la boxeri este un exemplu: pentru câteva secunde se aboleşte starea de conştienţă, pupilele sunt midriatice şi fixe, apare stopul respirator, încetinirea activităţii cardiace, iar muşchii devin hipotoni. Amnezia anterogradă poate dura aproximativ o oră, dar recuperarea este vizibilă: începe în câteva secunde până la minute şi se completează în decurs de câteva ore. Tulburări psiohosenzoriale cum ar fi ameţeala, anxietatea şi frica pot persista câteva zile sau mai mult. Studiile imagistice cerebrale nu arată nici o anomalie şi nici un tratament nu este indicat în afara calmării pacientului şi uneori a administrării de anxiolitice.

Suferinţele cerebrale difuze de intensitate medie se caracterizează prin prelungirea perioadei de inconştienţă la mai mult de o oră şi sunt urmate de leziuni proporţional mai severe şi o recuperare mai lentă a orientării şi a reacţiilor comportamentale. Asocierea stării de ebrietate poate face dificilă aprecierea stării pacientului, dar în stadiile precoce evaluarea cu prudenţă necesită atribuirea directă a oricărei modificări neurologice traumatismului existent. Mulţi pacienţi sunt temporar dezorientaţi iar alţii prezintă anomalii neurologice de focar, de gravitate uşoară sau medie.

Pacienţii cu leziuni de gravitate medie necesită spitalizarea pentru a preveni apariţia complicaţiilor şi pentru a controla starea de agitaţie care se poate asocia. Un tratament mai energic nu este necesar decât rareori. Cei mai

Figura 118-1
Imagine de rezonanţă magnetică nucleară într-un caz de traumatism cranio-cerebral închis, ce arată edem cerebral; contuzii la locul de impact (două săgeţi groase) şi în partea opusă, la 180° (o săgeată groasă) la o femeie de 22 de ani. Un hematom extradural a fost evacuat cu 6 zile înaintea examenului RMN de la locul de impact. Săgeţile mici arată contuzii suplimentare. Pacienta a prezentat recuperare completă.

TABELUL 118-1 **Un algoritm pentru tratamentul traumatismelor cranio-cerebrale acute severe**

Pacient conştient

Semne neurologice de focar sau cefalee severă:
- Absente: supraveghere 1-2 ore; se stabileşte o legătură telefonică pentru cazul că simptomele apar
- Prezente: se face o investigaţie imagistică cerebrală şi supraveghere până la stabilizarea clinică. Dacă la explorarea imagistică nu apare nimic patologic se procedează ca mai sus.

Pacient Inconştient, obnubilat sau confuz

La locul accidentului:
- Poziţie culcată pe o suprafaţă de transport plată.
- Evaluarea şi eliberarea căilor respiratorii.
- Depistarea hemoragiilor şi efectuarea hemostazei.
- Aşteptarea personalului paramedical, care are echipament de transport şi de antişoc.
- Nu se administrează opiacee.

În camera de gardă (dacă e posibil un centru specializat în traumatisme):
- Intubaţie şi administrarea de oxigen 30-50%
- Ventilaţie asistată dacă este necesară.
- Asigurarea unei linii venoase.
- Tratamentul şocului, evitarea hiponatremiei.
- Tratarea crizelor epileptice, evitarea steroizilor şi a opiaceelor; administrarea antibioticelor, dacă e necesar.
- Solicitarea consultului neurochirurgical; în caz de întârziere se face examenul clinic complet, examenul neurologic şi efectuarea tomografiei cerebrale.
- Stabilirea priorităţii de tratament în cazurile care asociază leziuni neurologice şi sistemice rămâne la aprecierea personalului specializat în îngrijirea pacienţilor în stare critică.

mulţi pacienţi sub 40 de ani, se recuperează complet în decurs de zile până la săptămâni. Pierderea stării de conştienţă cu o durată mai mică de 24-36 de ore la persoane vârstnice, poate avea drept consecinţă disfuncţii psiho-cognitive remanente.

Leziunile cerebrale difuze severe sunt evaluate mai degrabă după semnele clinice ale pacientului decât după natura traumatismului. Leziunile neurologice severe sunt prezente în mod obişnuit încă de la debut, cu toate că excepţii există. De exemplu, în urma unui traumatism cranian aparent uşor, câteodată copiii şi adolescenţii pot dezvolta, în decurs de minute până la o oră, edem cerebral masiv şi uneori fatal. Mai frecvent, la adulţi edemul cerebral sau infarctul cerebral pot apărea cu întârziere de câteva ore până la o zi sau mai mult. Chiar hemoragia poate apărea cu întârziere de aproximativ câteva zile sau o săptămână. Pacienţii la care apar aceste manifestări tardive reprezintă un procent de 20% din traumatismele craniene fatale.

Tratamentul traumatismelor cranio-cerebrale acute şi al complicaţiilor acestora

Tratamentul de urgenţă

Fie la locul accidentului, fie în spital în serviciul de urgenţă aplicarea adecvată a etapelor tratamentului poate salva viaţa pacientului şi asigura recuperarea acestuia. Algoritmul prezentat în tabelul 118-1 schiţează conduita generală.

Tratamentul în spital

Pacienţii cu traumatisme grave ar trebui trataţi într-o secţie de terapie intensivă, pentru asigurarea unei îngrijiri corespunzătoare. Complicaţiile potenţiale (tabelul 188-2) includ apariţia precoce a edemului cerebral sever şi/sau a hemoragiei, dezvoltarea hematoamelor extradurale, prezenţa fracturilor craniene cu înfundare şi infecţiilor cerebrale şi apariţia fistulelor de sinus carotidian. Referinţele bibliografice oferă detalii despre aceste probleme de tratament în faza acută. Rolul medicului de medicină generală în cazul traumatismelor cranio-cerebrale devine mai important în timpul perioadei de convalescenţă.

Complicaţii tardive ale traumatismelor cranio-cerebrale

Aceste complicaţii cad în grija medicului de medicină generală şi a neurologilor şi deseori pun serioase probleme de tratament (Tabelul 118-3).

TABELUL 118-2 **Complicaţii tardive ale traumatismelor cranio-cerebrale acute**

Autolimitate

Sindromul postcomoţional
Encefalopatia benignă posttraumatică tardivă

Grave

Deficitul psihocognitiv şi motor
Epilepsia posttraumatică
Hematomul subdural cronic
Demenţa pugilistică (a boxerilor)

TABELUL 118-3 Complicațiile traumatismelor craniene în practica medicilor de medicină generală și a neurologilor

Acute
Encefalopatia posttraumatică
Subacute - cronice
Epilepsia postraumatică
Hematomul subdural
Demența tardivă posttraumatică sau demența pugilistică
Sindromul postcomoțional

Encefalopatia posttraumatică acută cu apariție ușor întârziată

Acesta reprezintă un sindrom neobișnuit care afectează în principal copiii și adolescenții. După aproximativ 15 minute până la două ore de la un traumatism cranian minor cum ar fi căderea dintr-un leagăn jos situat, persoanele tinere devin obnubilate sau stuporoase și asociază frecvent greață și vărsături În ciuda acestor semne precoce alarmante, cei mai mulți pacienți prezintă o recuperare integrală ce nu pune probleme dar unele deficite neurologice focale, cum ar fi cecitatea corticală, pot dura câteva ore sau pot rămâne definitive. Cauza nu este cunoscută, cu toate că cecitatea poate fi secundară compresiei arterei cerebrale posterioare în timpul bernierii transtentoriale provocate de edemul cerebral tranzitor. La fel de inexplicabile sunt și cazurile rare de hemoragii cerebrale parenchimatoase care pot apărea după aproximativ o oră până la o săptămână sau mai mult de la traumatisme cerebrale relativ ușoare, inițial necomplicate.

Epilepsia post-traumatică

Apare după 50% dintre traumatismele cranio-cerebrale penetrante și după 5% dintre traumatismele închise cu pierderea stării de conștiență. Pentru a preveni asemenea crize convulsive, majoritatea specialiștilor tratează profilactic pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale penetrante, cu fenitoin sau carbamazepină, până la 2 ani, după o leziune severă.

Rămâne incert dacă un asemenea tratament oferă protecție împotriva epilepsiei post-traumatice. Dacă apar crize epileptice, medicamentele mai sus menționate reprezintă tratamentul de elecție.

Hematoamele subdurale cronice

Acestea reprezintă complicații importante ale traumatismelor cranio-cerebrale. Simptomele debutează după câteva săptămâni sau luni de la traumatisme craniene de obicei ușoare sau uneori atât de ușoare, încât au fost uitate. Vârsta peste 50 de ani, alcoolismul și consumul de anticoagulante sunt factori predispozanți semnificativi. Cele mai frecvente simptome sunt: o cefalee de tip nou, persistentă și tulburări psihice cu caracter fluctuant, la care se asociază adesea somnolență accentuată și uneori hemipareză. Aceste manifestări fluctuante reflectă probabil mici resângerări sau dezvoltarea unei hipertensiuni intracraniene tranzitorii cu perturbarea autoreglării circulației cerebrale. Diagnosticul adecvat impune investigații imagistice cerebrale, care în cazurile simptomice indică deplasări ale structurilor cerebrale sau, în cazul unor hematoame bilaterale, ventriculi mai mici și ștergerea șanțurilor la nivelul cortexului. RMN are o valoare diagnostică superioară examenului CT, deoarece imaginile obișnuite la CT, la câteva săptămâni de la traumatism, pot să nu distingă hematomul de parenchimul cerebral (Fig.118-2). Tratamentul hematoamelor de dimensiuni mici sau medii constă în supravegherea pacientului, cu sau fără administrare de corticoizi, pentru a reduce edemul cerebral potențial. Hematoamele mai mari, în special cele care produc simptome sau semne neurologice sunt cel mai bine tratate chirurgical.

Demența tardivă consecutivă traumatismelor cerebrale și alelele apoE ε4

Această afecțiune poate afecta două categorii de bolnavi, fiecare reprezentând un tip diferit de leziune, dar ambele incluzând disproporțional persoane purtătoare de alele ale apolipoproteinei apoE ε4. Se știe de câtva timp că în urma traumatismelor cerebrale se formează depozite de beta-amiloid în creier. Dovezi mai recente arată că persoanele cu istoric de traumatism cranian însoțit de pierderea stării de conștiență mai lungă de o oră și care sunt purtătoare de alele apoE ε4 au un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta boala Alzheimer, cu debut tardiv. Martorii de aceeași vârstă posesori de alele apoE ε4, dar care nu au avut traumatism cranian au doar un risc doar de două ori mai mare decât persoanele fără aceste alele.

Demența pugilistică afectează clinic foștii boxeri, peste vârsta de 55 ani, deși testele psihologice pot indica un grad mai puțin sever de deteriorare intelectuală chiar înainte de 40 ani. Persoanele afectate suferă o încetinire progresivă a activităților motorii, dizartrie, ataxie, pierderea memoriei și incontinență sfincteriană. Sindromul este direct proporțional cu numărul meciurilor din trecut, având o incidență de 20%, printre aceia ce au fost boxeri profesioniști timp de 6-9 ani, sau mai mult. Investigațiile imagistice cerebrale indică atrofie cerebrală și dilatație ventriculară. Studiile efectuate post-mortem arată o degenerescență neurofibrilară marcată, depunerea difuză de betaamiloid la purtătorii de alele apoE ε4 și la unii dintre aceștii purtători angiopatie cerebrală (angiopatie congofilă), cu risc de a dezvolta hemoragie cerebrală la vârste înaintate.

Sindromul postcomoțional

Acest sindrom, denumit uneori *suferință cerebrală posttraumatică minoră sau sindrom nevrotic post-traumatic*, apare în mod caracteristic după traumatismele craniene ușoare. Simptome similare pot apare și după traumatisme acute cu impact psihic cum ar fi leziunea de tip "whiplash". Pentru ca simptomele să fie recunoscute ca postcomoționale traumatismul cranian inițial trebuie să fi indus pierderea stării de conștiență pe o perioadă scurtă de timp de ordinul secundelor sau minutelor, fără semne neurologice de focar evidente și care să fi indus, de asemenea, o perioadă de amnezie anterogradă, de ordinul minutelor sau orelor. Investigațiile imagistice cerebrale nu oferă informații suplimentare.

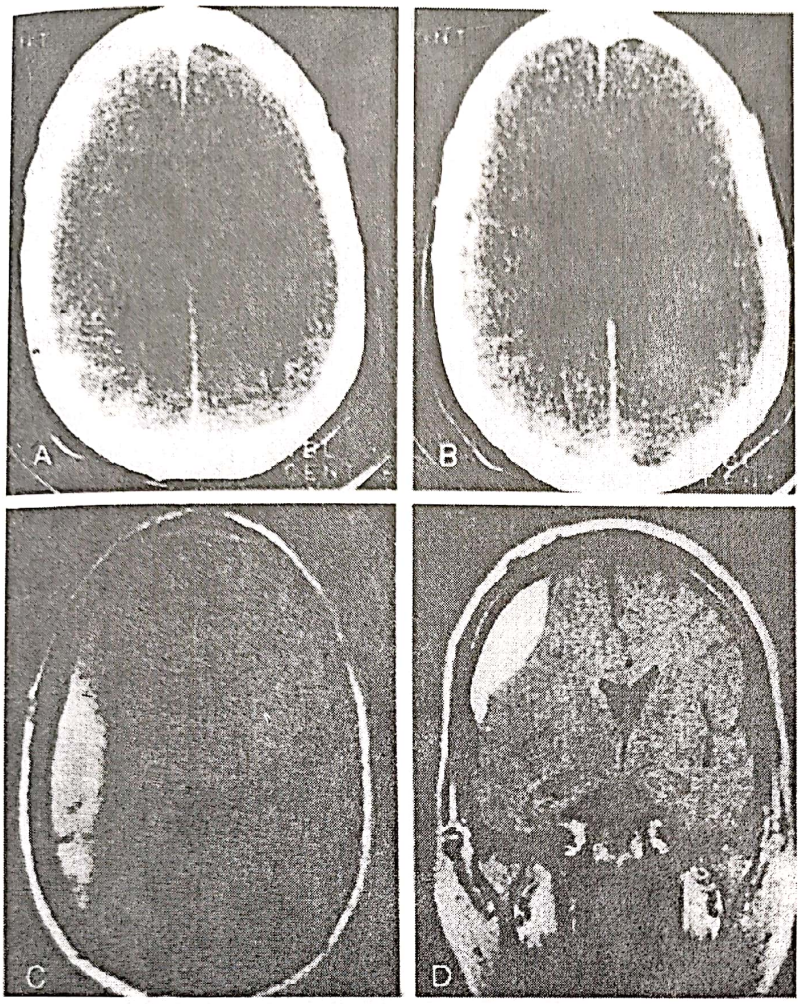


Figura 118-2

Un hematom subdural izodens, invizibil pe imaginile CT (A şi B) este descoperit prin efectuarea concomitentă de examen RMN (C şi D) Pacientul acuză, în ultimele 4 luni, cefalee, tulburări de atenţie şi concentrare, oboseală şi dezechilibru. Prezenta tulburării de echilibru, dar în rest examenul neurologic a fost normal. S-a recuperat complet după drenajul chirurgical al hematomului.

Cefalea, senzaţia de ameţeală, iritabilitatea, dificultatea de concentrare şi o stare de tensiune constituie simptomele majore ale sindromului postcomoţional. De obicei lipsesc semnele clinice sau paraclinice de disfuncţie neurologică sau sistemică cu semnificaţie biologică, iar condiţia se atenuează treptat cu timpul, tratamentul neavând nici un efect deosebit. Cauza este necunoscută. Contrar opiniei generale, mecanismele compensatorii sau problemele psihice anterioare par să aibă o influenţă minoră asupra incidenţei sau duratei acestei tulburări. Antidepresivele aduc puţine beneficii. Tratamentul constă în încurajarea bolnavului plus medicaţie simptomatică adresată cefaleei, durerii cervicale sau ameţelii. Indiferent de tratament, la jumătate până la două treimi din pacienţi simptomele majore se remit în 6 luni, iar 90-95% din pacienţi îşi reiau activitatea normală în decurs de 1 an, deşi persistă o oarecare afectare intelectuală.

TRAUMATISMELE MĂDUVEI SPINĂRII

Leziunile severe ale măduvei spinării sunt relativ rare, dar ele au consecinţe grave şi de lungă durată. Mulţi dintre pacienţii afectaţi au sub 30 de ani. Leziunile pot fi de tip comoţie, contuzie, dilacerare, sau forfecare, în funcţie de natura agentului cauzator.

Principalele mecanisme ale leziunii vertebro-medulare sunt dislocarea, cu sau fără fractură, produsă la nivelul joncţiunii atlas-axis, fractura-dislocarea cu sau fără fracturi osoase la alte niveluri medulare şi penetrarea unui proiectil sau răni de pumnal. Cauze mai puţin frecvente sunt hiperflexia sau hiperextensia coloanei cervicale la persoane care prezintă un canal spinal anormal de îngust.

Tipuri de leziuni ale măduvei spinării şi de invaliditate asociată

Leziunea completă a măduvei spinării şi leziunea parţială

Dacă leziunea este parţială sau completă se stabileşte imediat după traumatism. Examenul neurologic, în leziunea completă, reflectă secţiunea funcţională a măduvei. Sub nivelul leziunii se dezvoltă o paralizie de tip flasc însoţită de anestezie totală în acelaşi teritoriu. Controlul sfincterelor vezical şi anal este pierdut iar prognosticul de recuperare neurologică este redus, indiferent de tratament.

Leziunea medulară parţială este mai frecventă în traumatismele medulare cervicale decât în cele toracice şi

poate îmbrăca câteva forme. Orice mişcare voluntară decelabilă sau percepţie senzitivă prezentă distal de leziune în momentul accidentului arată că măduva sau rădăcinile lezate posedă o capacitate de refacere, pe care însă numai timpul o va defini.

Comoţia spinală

Cea mai frecventă cauză a comoţiei spinale sunt plăgile produse de proiectile rapide care trec prin apropierea canalului spinal dar nu afectează sever măduva. Deficitul neurologic, distal de leziune, nu este niciodată complet şi recuperarea se produce în câteva ore sau zile.

Leziunea medulară centrală

De obicei de natură traumatică, leziunea medulară centrală afectează în principal segmentele cervicale inferioare, uneori cu hemoragie parcelară centrată de-a lungul sau în vecinătatea canalului medular central (hematomielia). Lovituri externe severe sau fracturi locale fără deplasare semnificativă a canalului reprezintă cauzele cele mai frecvente. Membrele superioare prezintă un deficit motor sau senzitiv mai marcat decât membrele inferioare; tulburările senzitive de la nivelul segmentului cervical afectat sau imediat sub acestea interesează mai mult sensibilitatea termo algezică decât cea tactilă iar tulburările vezicale şi impotenţa sexuală sunt frecvente.

Traumatismele cervicale produse de hiperextensie şi hiperflexie

O parapareză uşoară afectând mai mult membrele inferioare decât cele superioare, se manifestă prin hiperextensia cervicală, asociată cu parestezii dureroase în braţe şi cu hipoestezie pentru sensibilitatea profundă (mioartrokinetică şi vibratorie) sub nivelul leziunii. *Leziunile prin hiperflexie* pot produce tetrapareză sau tetraplegie însoţită de tulburări ale sensibilităţii termoalgezice, bilateral sub leziune. Adesea se instalează retenţia de urină. Atât leziunile prin hiperextensie (măduva posterioară) sau hiperflexie (măduva anterioară) pot varia larg în severitate şi mulţi pacienţi recuperează funcţional considerabil. Leziunile mixte sau unilaterale produc variante ale *sindromului Brown-Séquard* de hemisecţiune medulară.

Leziunile centramedulare de la nivelul lombar L1 sau sub acesta afectează *conul medular sau coada de cal*. Ca urmare a acestora apar combinaţii variate de paralizie flască, anestezie distală mixtă şi tulburări vegetative şi sexuale, afectând centura pelvină şi membrele inferioare.

Leziunile de tip "whiplash" - prin mecanism de forfecare

O serie de acuze dureroase pot apare după hiperextensia – flexia rapidă a gâtului - fără simptome sau semne de disfuncţie medulară sau radiculară, de cauză traumatică. Cauza unei astfel de leziuni este o luxaţie acută; apar adesea simptome asemănătoare cu cele produse în sindroamele postcomoţionale uşoare şi de obicei nu sunt legate de mecanisme compensatorii sau de tipuri de personalitate nevrotică. La jumătate din pacienţi simptomele durează mai puţin de 6 luni şi doar în aproximativ 4% din cazuri ele devin permanente. Tratamentul standard precoce include analgezice adecvate alături de sedarea pacientului. O contribuţie importantă o au aplicarea de gulere tip "minerva" moi, precum şi fizioterapia.

Tratament

Atitudinea terapeutică la locul accidentului cuprinde: asigurarea respiraţiei, măsuri antişoc, imobilizarea gâtului şi a coloanei pentru a preveni leziuni ulterioare. Studii recente au arătat că administrarea intravenoasă de metilprednisolon în doze de 30 mg/kg corp în primele 8 ore de la accident, urmată de administrarea a 5,4 mg/kg/h timp de 23 ore limitează eventualele disfuncţii neurologice. Persoanele cu leziuni spinale severe sunt cel mai bine îngrijite în centre experimentate. Tratamentul chirurgical aduce puţine beneficii şi adaugă numai o nouă traumă. Tratamentul acut şi postacut al bolnavilor tetra sau paraplezici necesită centre specializate.

BIBLIOGRAFIE

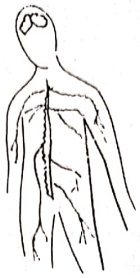
Alexander MP: Mild traumatic brain injury: Pathophysiology, natural history, and clinical management. Neurology 1995; 45: 1253-1260.

Chiles BW, Cooper PR: Acute spinal injury. New Engl J Med 1996; 334: 514-520.

Pearce JMS: Polemics of chronic whiplash injury. Neurology 1994; 44: 1993-1997.

Radanov BP, Sturzenegger M, Di Stefano G: Long-term outcome after whiplash injury. Medicine 1995; 74: 281-297.

119



Epilepsia

Criza epileptică este reprezentată de un episod de manifestări motorii sau senzoriale anormale involuntare sau de alterarea comportamentului psihomotor, fiind cauzată de o activitate cerebrală electrică anormală, repetitivă, hipersincronă. Epilepsia este o afecțiune cronică, caracterizată prin atacuri repetitive, crizele având o terapie specifică. Multe crize pot apare sporadic, în alte condiții decât în cadrul epilepsiei ca boală. Acestea pot fi determinate de o varietate de cauze cum sunt: terapia electroconvulsivantă, sincopa, ingestia sau sevrajul la medicamente sau toxine, infecții sau traumatisme cerebrale acute.

Epilepsiile se împart în 2 grupuri etiologice: (1) *epilepsia primară sau idiopatică*, care reflectă în special predispoziția genetică, fără însă să fie cunoscută în întregime cauza celular-moleculară; (2) *epilepsia secundară sau simptomatică*, la care convulsiile sunt urmarea unor afecțiuni structurale sau metabolice cunoscute ale creierului.

INCIDENȚĂ ȘI ETIOLOGIE

Convulsiile pot debuta la orice vârstă (Tabel 119-1). Studiile populaționale efectuate în diferite țări dezvoltate au arătat că 2-4 % din locuitori prezintă crize recurente într-un anumit moment al vieții. În țările „lumii a 3-a" și în zonele urbane rata incidenței este aproape dublă.

FIZIOPATOLOGIE

Crizele focale determină mișcări involuntare anormale unilaterale sau tulburări senzitive unilaterale ca și tulburări comportamentale stereotipe care exprimă excitarea patologică a unor părți specifice ale emisferelor cerebrale. Cel mai frecvent ele survin în asociere cu leziuni anatomice limitate ale substanței cenușii cum ar fi cicatricele, tumorile, malformațiile arterio-venoase sau inflamații localizate. În schimb, *crizele generalizate* se exprimă prin manifestări motorii anormale bilaterale, însoțite de obicei de pierderea stării de conștiență. Ele reflectă fie o hiperexcitabilitate difuză a neuronilor cerebrali, fie prezența unei leziuni epileptogene profunde care afectează mecanismele activatoare centrale subcorticale. Descărcările ictale focale pot deveni generalizate când se proiectează bilateral, în arii cerebrale întinse. Anumite zone anatomice cerebrale au o predispoziție pentru generarea crizelor. Acestea sunt lobii frontali, fața medială a lobilor temporali (sistemul limbic), formațiunea reticulată diencefalică și, într-un grad mai mic, lobii occipitali.

Factorii genetici influențează susceptibilitatea atât pentru epilepsiile generalizate, cât și pentru cele focale. Epilepsiile generalizate, cum sunt absențele petit mal și convulsiile febrile sunt transmise de obicei autosomal dominant, cu penetranță variabilă. Rudele pacienților cu crize focale temperale repetitive prezintă de asemenea o incidență crescută a crizelor epileptice.

Mecanismele specifice cerebrale care determină declanșarea, propagarea și oprirea activităților epileptice nu sunt bine cunoscute. S-a sugerat că ar fi implicate următoarele anomalii:(1) modificări intrinseci ale receptorilor neuronali și ale canalelor ionice, care ar induce o conductanță ionică anormală la nivelul sinapselor; (2) anomalii ale sintezei neurotransmițătorilor, care ar determina fie deficite ale neurotransmițătorilor inhibitori, fie exces al neurotransmițătorilor excitatori, și (3) deficiențe ale enzimelor intracelulare reglate genetic, care afectează capacitatea neuronilor sau a celulelor gliale de a pompa în exterior ionii și de a se repolariza.

MANIFESTĂRI CLINICE ALE CRIZELOR EPILEPTICE (Tabelul 119-2)

Crizele epileptice pot dura de la câteva secunde la câteva minute, având un tablou clinic ce reflectă anatomia funcțională a focarului epileptogen. Crizele și efectele lor pot fi împărțite în mai multe stadii. *Aura*, primul simptom, reflectă de obicei focarul anatomic de origine al crizei. *Atacul* propriu-zis urmează aurei, după care se instalează *perioada postictală*, în timpul căreia pot apare cefalee, somnolență sau persistența anomaliilor neurologice focale cu o durată de minute, dar uneori de ore sau chiar zile.

Cauzele parțiale

Crizele parțiale constau din atacuri repetitive de manifestări neurologice focale involuntare. Sunt denumite ca simple dacă apare numai o formă limitată de tulburare, de comportament (echivalentă cu aura), fără afectarea stării de conștiență. Crizele sunt numite complexe, dacă semnele și simptomele neurologice evoluează sau dacă apare afectarea stării de conștiență. Semnele și simptomele inițiale au cea mai mare valoare localizatorie a leziunii cerebrale epileptogene. *Crizele parțiale motorii* pot avea ca origine focare epileptogene de la nivelul ariilor: motorie primară, premotorie, motorie suplimentară sau prefrontală ale oricăruia din lobii frontali. Focarele prefrontale laterale, ale ariei motorii suplimentare și premotorii determină crize adversive. În crizele parțiale motorii, manifestările motorii încep și se pot limita la simpla deviere a capului și globilor oculari controlateral focarului, sau pot include și extensia și ridicarea brațului contralateral și rotația trunchiului și ocazional pot apare vocalizări sau baraj verbal, dacă provin din emisferul dominant. Datorită

TABELUL 119-1 Principalele cauze de crize epileptice funcție de vârsta de debut

Neonatal	Tulburări de dezvoltare intrauterină sau traumatisme cerebrale
Infantil	Malformații congenitale, traumatisme, perinatale, tulburări metabolice
Copii și adolescenți	În special cauze genetice
Adulți peste 20 ani	Unele genetice; alte cauze: neoplasme cerebrale; sevraj alcool, droguri, traumatism cerebral, accidente vasculare cerebrale, infecții, intervenții chirurgicale

interconexiunilor anatomice abundente transcorticale și talamice, descărcările epileptice frontale pot produce fie activitate motorie controlaterată fie convulsii rapid generalizate. Cu cât leziunile sunt localizate mai anterior la nivel frontal, pierderea conștienței poate surveni concomitent sau chiar înaintea începerii mișcărilor focale. În schimb, la cei mai mulți pacienți cu crize focale originare în aria motorie suplimentară sau premotorii se păstrează starea de conștiență, cel puțin la începutul crizei.

Crizele motorii primare (rolandice) reproduc atacul epileptic clasic jacksonian, după numele lui John Hughlings Jackson, neurologul englez care a dedus primul semnificația acestui mod de propagare. Contracția clonică ritmică începe la nivelul policelui, de partea opusă, sau la nivelul comisurii bucale și se extinde treptat de la police la mână, la braț și numai ocazional se propagă invers de la față spre mână. În ambele cazuri, de obicei apare extensia spre o convulsie generalizată. Multe convulsii jacksoniene sunt urmate de paralizii tranzitorii sau persistente ale membrelor, survenite postictal (paralizii Todd).

Crizele parțiale senzoriale prezintă clasica aură epileptică: manifestări senzoriale care marchează debutul

TABELUL 119-2 Clasificarea crizelor epileptice

I. Crize parțiale determinate de o leziune cerebrală focală, de obicei structurală care se poate exprima printr-un simptom/semn fără alterare a stării de conștiență (simple) sau diferite simptome asociate cu alterarea conștienței (complexe).
- A. Motorii (inclusiv monomioclonice)
- B. Senzitive
- C. Senzoriale
- D. Parțiale complexe: psihomotorii cu alterarea conștienței, de obicei de origine temporală-limbică.

II. Crize generalizate care determină pierderea stării de conștiență, chiar și de scurtă durată, cu excepția unor crize mioclonice.
- A. Neconvulsive
  1. Absență (petit mal)
  2. Absență atipică
  3. Criză atonă
  4. Criză mioclonică
- B. Convulsive
  1. Tonico-clonică (grand mal)
  2. Criză tonică
  3. Criză clonică

III. Crize atipice sau neclasificabile de obicei nu afectează starea de conștiență.
- A. Spasme tonice paroxistice
- B. Mioclonus spinal

crizei și au valoare localizatorie. Cele mai frecvente sunt senzațiile epigastrice (de reducere a stomacului) determinate de descărcări de la nivelul cortexului frontal insular, urmate în ordinea frecvenței de parestezii sub formă de amorțeli sau furnicături (girus postcentral), vertij (girus temporal superior) sau senzații vagi cefalice sau generalizate (fără valoare localizatorie). Leziunile de la nivelul sau din jurul uncusului hipocampic determină halucinații olfactive care de obicei se combină cu alte simptome de lob temporal.

Crizele parțiale complexe ale lobului temporal cu origine în cortexul limbic reprezintă cea mai frecventă formă de epilepsie reprezentând aproape 40% din cazuri. Aproape jumătate debutează înainte de vârsta de 25 ani, și multe sunt asociate cu leziuni structurale demonstrabile ale zonei limbice temporale. Printre cele mai frecvente cauze se numără: anomalii de dezvoltare intrauterină, infecții cerebrale reziduale sau precoce postnatale sau convulsii febrile severe, traumatism cerebral, neoplasme și accidente vasculare cerebrale și atrofie focală în viața adultă. Cele mai multe crize parțiale complexe încep de la nivelul focarelor situate de-a lungul părții mediale a lobului temporal sau a părții adiacente a ariei limbice frontale inferioare, de unde se extind posterior de-a lungul cortexului lobului limbic temporal. Frecvent se proiectează transcalosal spre aria temporală medială controlaterală. Descărcările se pot extinde, de asemenea, spre structurile diencefalice profunde, producând crize convulsive generalizate. De obicei apare alterarea sau pierderea stării de conștiență și a memoriei pe parcursul desfășurării atacului

În crizele parțiale complexe aura este primul simptom al atacului (Tabelul 119-3). De obicei are valoare de a identifica originea anatomică a atacului și uneori criza se poate limita numai la aură. Mai frecvent, simptome percepute conștient inițial, se continuă cu mișcări automate stereotipe care pot îmbrăca mai multe forme (Tabelul 119-4). Crizele parțiale complexe durează de obicei 1-2 minute, rareori mai mult de 5 minute și sunt urmate de reorientare lentă, asociată cu cefalee și somnolență. Cei mai afectați pacienți prezintă, pe electroencefalograma interictală, descărcări de vârfuri în derivațiile temporale, obținute în special în cursul înregistrărilor din timpul somnului. Totuși, nu sunt detectate descărcările profunde de la nivel limbic cu ajutorul electrozilor de suprafață.

Mulți pacienți care suferă de epilepsie temporală prezintă, interictal, un comportament anormal, constând din meditații obsesive, religiozitate, circumstanțialitate, hipersensibilitate și preocupare excesivă pentru propria persoană, ca și hipergrafie.

Diagnosticul diferențial al convulsiilor parțiale complexe include în special absențele de tip petit mal și stările psihotice. Absențele petit mal au debut și sfârșit brusc, durează numai câteva secunde, de obicei nu sunt precedate de anxietate, nu determină aură sau automatisme cu valoare diagnostică. Stările psihotice pot fi mai dificil de diferențiat de crizele psihomotorii la pacienții care au traseu normal. În cazul stărilor psihotice există un trecut psihiatric sau un istoric de alterare a comportamentului și durata lor este mai îndelungată decât a crizelor psihomotorii. De asemenea, nu prezintă evoluția caracteristică a crizei de la aură la somnolență și starea de confuzie postictală. Frecvent, sunt în legătură cu o situație din viața pacientului, ceea ce lipsește în cazul epilepsiei adevărate. Crizele parțiale complexe nu

TABELUL 119-3 Simptome iniţiale frecvente ale crizelor temporale limbice

Simptom	Loc de origine
Miros neplăcut, "criză uncinată"	Aria uncusului hipocampic şi amigdaliană
Micropsie sau macropsie	Girusul temporal mijlociu inferior
Déjà vu (familiaritate intensă)	Aria hipoc ampică şi parahipocampică
Jamais vu (nerecunoaşterea mediului familiar)	
Fragmente de voci, fraze, cântece	Cortex de asociaţii auditive
Plescăit din buze, durere abdominală, borborisme, senzaţii de "ridicare a stomacului", aritmii cardiace	Cortex insular, temporal polar
Senzaţie de visare, frică, plăcere, mânie	Aria parahipocampică şi septală

constituie o explicaţie pentru acte de violenţă sau crimă premeditată.

Epilepsii generalizate

Epilepsii secundar generalizate

După cum s-a menţionat anterior, multe crize parţiale pot evolua rapid spre convulsii generalizate înainte de oprirea descărcărilor epileptice. Ocazional convulsiile generalizate apar înaintea oricăror semne focale. În aceste cazuri, studii electroencefalografice sistemice, imagistica cerebrală sau parezele postictale limitate pot indica focarul epileptic şi leziunea cauzatoare.

Epilepsii primar generalizate

Acestea pot îmbrăca diferite forme în funcţie de vârsta pacientului la debut, natura şi extinderea leziunilor cerebrale structurale sau metabolice asociate. Epilepsiile primar generalizate pot fi împărţite, prin convenţie, funcţie de prezenţa sau absenţa convulsiilor.

TABELUL 119-4 Manifestări ictale frecvente în crizele parţiale complexe limbice

Autonomie	Hiperemie, paloare, tahipnee, greaţă, eructaţii–borborisme, transpiraţii, aritmie cardiacă
Cognitive:	Déjà vu (familiaritate), jamais vu (amnezie spaţială), senzaţia de ireal, senzaţia de depersonalizare
Afective:	Râs, frică, mânie, depresie, entuziasm
Senzoriale:	Halucinaţii olfactive, macropsie, micropsie, fragmente de voci familiare, vizualizare de obiecte sau scene, experienţe emoţionale (stare "de vis")
Motorii:	Încep cu plescăit din buze, masticaţie, frecţionare semiconştientă; comportament bizar, confuz; mers şi ocazional fugă; somnolenţă sau confuzie postictală

EPILEPSII GENERALIZATE NONCONVULSIVE (Tabelul 119-5). *Crizele de absenţă (petit mal)* debutează, de obicei, la vârste cuprinse între 2 şi 12 ani, aproape întotdeauna înainte de vârsta de 20 de ani. Până acum nu s-au identificat anomalii structurale sau metabolice asociate, deşi studiile genetice au arătat o incidenţă de aproximativ 40% a anomaliilor EEG la rudele de gradul întâi . Nu sunt afectate intelectul sau alte funcţii neurologice.

Crizele de absenţă simplă nu durează mai mult de 1-2 secunde şi sunt caracterizate printr-o stare de suspendare a conştienţei, frecvent însoţită de clipit cu o frecvenţă de 3-4 Hz. Capul copilului cade, pleoapele şi uneori braţele se contractă ritmic şi pot apare scurte automatisme motorii şi enurezis. La copiii sever afectaţi apar zeci până la 100 sau mai mult de astfel de episoade într-o singură zi. *Crizele de absenţă complexă,* mai prelungite, pot dura 15-30 secunde, rareori mai mult de 1 minut.

Atât manifestările clinice cât şi modificările EEG sunt tipice (Fig.119-1). Traseul EEG prezintă descărcări repetate şi continue , simetrice de activitate paroxistică cu frecvenţa de 3,5 Hz. Hiperventilaţia pe o perioadă de 60-180 secunde induce frecvent atât anomalii electrice, cât şi crize clinice. Absenţele atipice sau modificările EEG care diferă de cele mai sus menţionate sugerează una din cele mai grave epilepsii generalizate ale copilului. Aproape jumătate din copiii cu petit mal prezintă convulsii tonico-clonice generalizate înaintea vârstei de 20 ani. Status epilepticus de tip petit mal este descris în secţiunea următoare.

Mioclonusul este definit ca o contracţie involuntară scurtă, neaşteptată, a întregului corp sau a unei părţi localizate a trunchiului sau a unei extremităţi. Fenomenul survine, în mod normal, în timpul somnolenţei dinaintea adormirii. Mioclonusul difuz, multifocal sau repetitiv este anormal şi survine în multe boli neurologice degenerative,

TABELUL 119-5 Tipuri de epilepsie generalizată nonconvulsivă

Crize de absenţă (petit mal): De obicei apare la copil, cu o mare influenţă a factorilor genetici şi fără anomalii structurale cerebrale. Traseul EEG cu valoare diagnostică. Prognostic cognitiv bun.

Status petit mal la adult: O afecţiune rară a adultului de vârstă medie care produce o tulburare comportamentală susţinută; EEG se aseamănă cu cel din petit mal. Numai unii dintre pacienţi răspund la anticonvulsivante clasice. Deteriorare cognitivă în unele cazuri.

Mioclonus: Mioclonus epileptic benign (juvenil). Destul de frecvent . Debutează la copilul mare sau în adolescenţă. Transmisie autosomal dominantă a unei anomalii a cromozomului 6. Clinic puţin sever, EEG se aseamănă cu cel din petit mal.

Epilepsie mioclonică secundară: Mai multe boli grave degenerative ale copilului şi adultului determină crize mioclonice multifocale sau generalizate. Cazuri dobândite prin anoxie, encefalite, traumatisme severe şi Creutzfeldt-Jakob.

Epilepsie atonă-akinetică şi spasmul infantil care reflectă o întârziere de dezvoltare: Boli severe mioclonice sau spasmogenice ale noului născut şi ale copilului mic. Pot fi rezultatul unor leziuni cerebrale.

Mioclonusul palatal: Nu este de fapt mioclonus ci un tremor ritmic al palatului moale cu o frecvenţă de 120 cicli/minut asociat unor afecţiuni ale trunchiului cerebral şi cerebelului.

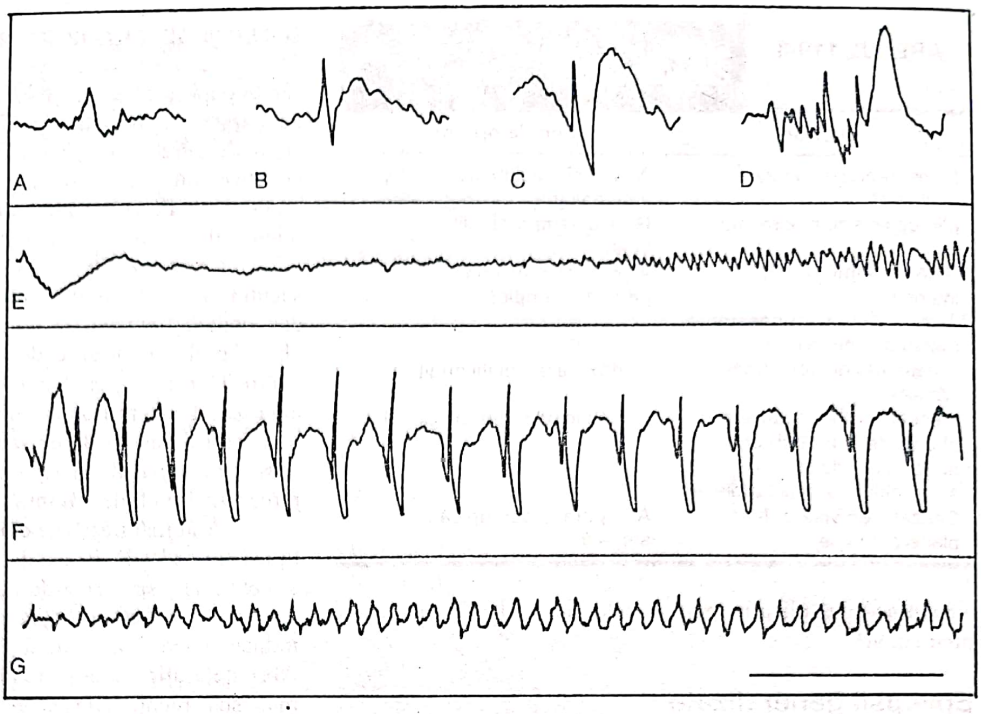


Figura 119-1

Modificări electroencefalografice în epilepsii. A, Unde ascuțite intericțale. B, C,. Complexe vârf – undă interictal. D, Complexe polivârf – undă interictal. E. Ritm de recrutare tipic la debutul unei convulsii generalizate. F. Descărcări repetitive de complexe vârf-undă în absența tipică. G. Descărcări ritmice în epilepsia de lob temporal. Linia din partea dreaptă jos a figurii reprezintă 1 secundă (Reprodus după Engl J. The epilepsies. *In* Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC [eds.]: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 2208.)

toxice și infecțioase, ca și în multe din epilepsiile severe ale copilului (tabel 119-5).

Mioclonusul epileptic bilateral benign (juvenil) constă în contracții mioclonice repetitive, ușoare, care afectează fetele într-o mai mare proporție decât băieții, și membrele superioare mai frecvent decât membrele inferioare. Această epilepsie debutează de obicei la începutul adolescenței și afectează umerii și brațele; frecvent traseul EEG prezintă activitate iritativă bifrontală cu frecvența de 3,5-4 Hz și activitate lentă similară celei din petit mal. Din punct de vedere patogenic și genetic este apropiat de petit mal și prezintă un risc redus de convulsii tonico-clonice pentru viitor. Răspunde la medicație similară, în special valproat de sodiu, dar poate fi atât de ușoară, uneori, încât să nu necesite tratament. Tabelul 119-5 descrie alte forme de crize mioclonice, mai puțin frecvente.

EPILEPSIILE GENERALIZATE CU MANIFESTĂRI CONVULSIVANTE. Epilepsia convulsivă generalizată poate îmbrăca fie forma tonico-clonică, fie forma tonică.

Crizele tonico-clonice (grand mal) pot debuta la orice vârstă. Cele mai multe determină pierderea stării de conștiență la debut, deși uneori pacienții relatează o scurtă senzație epigastrică "de ridicare a stomacului" la începutul crizei. Orice manifestare focală apărută în timpul evoluției crizei sau în perioada postictală sugerează o cauză structurală localizată, mai degrabă decât o afectare generalizată ca mecanism al crizei. Semnele prodromale (nu aură) uneori preced criza cu câteva ore și sunt reprezentate de: tulburări ale dispoziției, senzații de frică, insomnie, pierderea apetitului. Uneori miolocnii repetitive, grupate, anticipează convulsia. Odată ce a debutat criza, pacienții pot țipa inconștient. Apare contractura tonică în extensie; de obicei contractura musculară determină oprirea respirației. Apare apoi o cianoză marcată, înainte de apariția relaxării și a respirației post-tonice. Aceste faze tonice rareori durează mai mult de 1 minut, dar se pot repeta de mai multe ori. Treptat, hiperextensia lasă locul unei serii de contracții clonice rapide succesive ale gâtului, trunchiului și extremităților. În final, apare relaxarea flască, însoțită de respirație stertoroasă, paloare și salivații profunde. Manifestările motorii pot fi însoțite de hipertensiune, tahicardie și transpirație abundentă. Pupilele pot fi, pentru o scurtă perioadă, fixe și moderat dilatate în perioada convulsiei tonice. Abolirea reflexelor oculocefalice, exagerarea reflexelor osteotendinoase și reflexul cutanat plantar în extensie pot persista câteva minute după terminarea convulsiilor, dar de obicei aceste modificări dispar odată ce pacientul redevine conștient, la 2-3 minute după ce începe faza de relaxare. Mulți pacienți își muscă limba în timpul atacului sau își pierd controlul sfincterian. Uneori contracțiile tonice sunt atât de puternice încât determină compresia vertebrelor toracale sau lombare superioare. Alte leziuni grave sunt puțin frecvente. După crizele grand mal pot apare oboseală, slăbiciune musculară și mialgii, cefalee generalizată și somnolență. Ocazional, confuzia poate dura câteva ore. Cei mai mulți pacienți, adorm postictal și se trezesc după câteva ore și numai durerile musculare le amintesc că au avut o criză convulsivă.

Înregistrările EEG, din timpul crizelor generalizate, arată descărcări rapide repetitive de vârfuri, urmate de unde lente ascuțite în momentul în care survin contracțiile clonice. Postictal traseul prezintă o activitate lentă anormală care durează uneori câteva ore. Traseul EEG interictal poate fi normal în 20% din cazuri, dar de obicei prezintă complexe de vârf-undă, descărcări de unde lente sau descărcări mixte de vârfuri și unde lente, simetrice, bilaterale fie sub formă de paroxisme fie pe o perioadă de 10-20 secunde. (vezi fig. 119-1).

Forme particulare de crize și alte entități clinice ce răspund la terapia antiepiletică

Există persoane cu o predispoziție particulară, la care diverși stimuli senzoriali pot precipita o *epilepsie reflexă*. Astfel, crizele provocate de stimuli luminoși pot fi declanșate de

lumina stroboscopică, trecerea în viteză (automobil) pe lângă un şir de pomi care filtrează lumina soarelui, urmărirea jocurilor video sau pendularea (mişcarea rapidă) a mâinii în faţa ochilor ce privesc fix o sursă luminoasă. Urmarea va fi producerea unei crize mioclonice, a unei crize de absenţă sau tonico-clonice generalizate. Forme asemănătoare de criză pot fi declanşate de fixarea privirii pe anumite forme geometrice sau, mai rar, de citit. Pentru a reduce intensitatea şi frecvenţa crizelor fotosenzitive se pot folosi ochelari cu lentilă polarizată. În astfel de crize, cel mai eficient agent anticonvulsivant este acidul valproic.

Coreoatetoza familială paroxistică este o afecţiune ereditară rară, cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă, caracterizată de accese de mişcări coreice, distonice sau atetoide ce apar pe fondul păstrării integrale a stării de conştienţă. Astfel de episoade pot fi precipitate de stress sau de mişcări bruşte. Tratamentul eficient în majoritatea cazurilor este reprezentat de fenitoin sau carbamazepină.

Spasmul de torsiune recurent constă într-un spasm distonic al feţei, trunchiului şi membrelor, care apare cu caracter episodic la pacienţi cu scleroză multiplă. Atacurile sunt precipitate de mişcări ale corpului sau tresăriri provocate de stimuli ce sperie pacientul, dar nu afectează starea de conştienţă a acestuia. Traseul EEG este normal. Tratamentul cu fenitoin sau carbamazepină poate preveni recurenţele.

Anticonvulsivantele au un efect favorabil şi asupra altor suferinţe generate de o stare de hiperexcitabilitate neuronală centrală sau periferică – cum ar fi miokimia sau "*durerile fulgurante*" (dureri cu caracter episodic, severe, de scurtă durată, dar foarte intense, ce afectează extremităţile, ce apar mai ales în neuropatia diabetică şi neurosifilis). Carbamazepina este utilizată în scop antialgic favorabil, în nevralgiile provocate de infecţia cu herpes zoster şi în nevralgia trigeminală sau glosofaringiană esenţiale.

Diagnostic

În faţa existenţei unor crize convulsive, automatisme sau alte scurte episoade de disfuncţie cerebrală, se pune problema stabilirii dacă acestea pot fi etichetate drept epilepsie şi, dacă da, a precizării tipului şi cauzei acestora. Un aport important în stabilirea diagnosticului îl reprezintă descrierea crizei de către pacient cât şi declaraţiilor unor martori oculari ce pot descrie desfăşurarea atacului. Debutul acut al unei suferinţe epileptice sugerează, adesea, sevrajul la droguri, infecţii ale sistemului nervos central, traumatisme sau accident vascular cerebral; un istoric de crize cu debut recent – la un adult – sugerează un proces expansiv intracranian; un istoric de suferinţă cronică sau recurentă constând în astfel de crize susţine diagnosticul de epilepsie cronică. Orice fenomen focal, de tipul aurei sau orice alt fenomen din timpul sau de după criză, implică existenţa unei leziuni structurale cerebrale şi necesită investigaţii de specialitate pentru precizarea caracterului acesteia. Atât aspectul crizei cât şi vârsta pacientului delimitează posibilele tipuri şi cauze (Tabel 119-6).

Examenul clinic general şi neurologic pot pune în evidenţă existenţa unei boli sistemice sau unei boli neurologice structurale. Investigaţia de laborator trebuie să cuprindă puncţia lombară la orice copil sau adult la debutul crizelor epileptice sau dacă se suspectează o infecţie a sistemului nervos central. Crizele epileptice izolate afectează

TABELUL 119-6 Trăsături clinice majore ale epilepsiei postinfantile

Vârstă	Cauză majoră	Tipuri de crize
Copii <15 ani	Epilepsie idiopatică şi genetică.	Generalizate (grand mal) Convulsii febrile Absente – petit mal Mioclonusul adolescentului Atacuri parţiale complexe (rare)
	Tulburare de dezvoltare; Traumatism la naştere; Tulburări biochimice ereditare; infecţii – inflamaţii acute ale SNC; posttraumatică sau postinfecţioasă	Grand mal generalizate Atacuri motorii parţiale, senzitive, senzoriale, simple sau complexe Mioclonus diseminat sau multifocal parţial sau generalizat
Adulţi între 15-25 ani	Epilepsie idiopatică sau genetică	Generalizate (grand mal) Polimiooclonus Crize parţiale complexe
	Infecţii – inflamaţii acute ale SNC; traumatic posttraumatic; intoxicaţie medicamentoasă sau sevraj; tumori cerebrale sau malformaţii arteriovenoase	Crize parţiale sau generalizate
Adulţi peste 25 ani	Tumori cerebrale; infecţii inflamaţii ale SNC; traumatic–posttraumatic sevraj; postaccident vascular cerebral sau în perioada acută	Crize generalizate sau parţiale

rar compoziţia lichidului cefalorahidian, dar în statusul epileptic motor major poate creşte temporar concentraţia proteinelor asociată cu peste 100 de leucocite/mm³. Pacienţii adulţi şi copiii la care istoricul, examenul neurologic sau EEG sugerează anomalii focale prezintă indicaţia de RMN sau CT cu substanţă de contrast. Electroencefalograma este cea mai utilă investigaţie în diagnosticul tipului de epilepsie şi în stabilirea atitudinii terapeutice. Traseul EEG normal conţine potenţiale ritmice bilaterale simetrice cu amplitudini între aproximativ 20 şi 200 mV (vezi Fig.119-1) . Frecvenţele EEG tipice înregistrate la adulţii sănătoşi variază; între 8,5 şi 13 Hz sunt numite alfa; între 13 şi 30 Hz sunt numite beta; între 4 şi 7 Hz sunt numite teta iar între 0,5 şi 4 Hz sunt numite delta. Persoanele aflate în repaus în stare de veghe prezintă tipic ritm alfa dominant care se transformă în frecvenţe mai rapide în timpul concentrării atenţiei şi după ingestia anumitor medicamente. Frecvenţele de 8 Hz şi mai lente survin în mod normal la adormire sau în timpul somnului; în stare de veghe frecvenţele lente reflectă, în general, anomalii ale funcţiei cerebrale. Descărcările focale sau asimetrice constând în vârfuri, unde ascuţite sau unde lente sugerează anomalii focale ale funcţiei cerebrale, în timp ce activitatea paroxistică simetrică constând în unde ascuţite, unde lente sau complexe undă ascuţită – undă lentă este tipică pentru epilepsia primară. Traseul EEG trebuie, totuşi, interpretat cu atenţie pentru că 20% dintre pacienţii cu

epilepsie tipică din punct de vedere clinic pot prezenta un aspect normal, în timp ce 2-5% dintre persoanele care nu au avut vreodată crize epileptice pot prezenta ocazional unde ascuțite de tip epileptic sau activitate de tip undă ascuțită – undă lentă. Majoritatea laboratoarelor folosesc, de rutină, hiperventilația și stimularea stroboscopică pentru a activa anomaliile potențiale pe traseul EEG. Plasarea atipică de electrozi, studiile de somn și telemetria reprezintă mijloace diagnostice utilizate de către specialiști. Principalele entități care, la toate vârstele, trebuie diferențiate de crizele epileptice sunt sincopa, pseudoatacurile și alte decompensări isterice ale adolescenților și adulților tineri și atacurile ischemice tranzitorii la pacienții vârstnici.

Sincopa pune cele mai importante probleme pentru că rar atacul este observat direct, iar istoricul retrospectiv tinde să fie ambiguu. În plus, sincopa are adesea un caracter recurent în copilărie și adolescență iar, când este severă, se poate sfârși cu o convulsie nonepileptică de scurtă durată. Sincopa survine totdeauna în poziție șezând sau în ortostatism, cu excepția situației când este asociată cu stop cardiac tranzitoriu (Tabelul 119-7). Atacurile sincopale au o durată mai scurtă decât crizele epileptice , produc modificări caracteristice ale comportamentului motor al pacientului, nu determină confuzie postictală sau cefalee și adesea sunt corelate cu excitația emoțională sau viscerală. Persoanele care prezintă sincope în mod caracteristic nu au anomalii EEG iar anticonvulsivantele sau alte tipuri de terapie nu produc ameliorări semnificative.

Pseudocrizele epileptice reprezintă o problemă spinoasă de diagnostic pentru că survin, adesea, la persoane care suferă și de epilepsie organică. Majoritatea atacurilor isterice survin în situații de stres emoțional sau pentru a obține diverse compensații. Anumite trăsături sugerează pseudoatacurile: rostogolirea rapidă a capului sau corpului dintr-o parte în cealaltă, bătaia din membre, lovirea pelvisului de sol. O parte dintre bolnavi își provoacă traumatisme în timpul atacului ca și mulți dintre epileptici. Bineînțeles că istericii sau cei ce urmăresc compensații pot fi buni actori, iar atacurile lor pot induce în eroare chiar pe cei mai experimentați observatori. O modalitate sigură, dar scumpă de a diferenția o criză motorie majoră organică de una isterică este aceea de a doza nivelul seric al prolactinei imediat postictal: nivelele cresc în situațiile cu convulsii reale, dar nu și în stările isterice. Diagnosticul de acuratețe, în cazurile litigioase se stabilește cel mai ușor în centrele pentru epilepsie echipate pentru a monitoriza comportamentul motor concomitent cu activitatea EEG pe o perioadă de 24 ore.

TABELUL 119-7 Deficiențele majore între sincopă și criza epileptică

Semne	Sincope	Criza epileptică
Prodrome	Frecvent greață, senzație de "scufundare", de leșin; uneori absente	Aura sau senzația epigastrică ascendentă Adesea absente
Debut	În poziție șezând sau în ortostatism	În orice poziție
Predicția atacului	Totdeauna prezentă	Uneori absentă (absența petit mal)
Activitatea motorie	Adesea absentă, ocazional scurte spasme tonico-clonice. Convulsiile pot urma stopului cardiac	Focale , tonice sau clonice susținute
Durată	Secunde	0,5 – 2 min
Cardiovascular	Puls lent, slab	Puls rapid, bine bătut
Aspectul pacientului	Palid transpirat	Hiperemic, salivație abundentă
Postictal	Orientat, transpirat, greață, uneori vomă, diaree	Confuz, somnolent, cefalee
EEG	Normal	Anormal

Stările de fugă episodică psihogenă sau atacurile de comportament necontrolat pot fi uneori confundate cu crizele parțiale complexe. Majoritatea acestor episoade au doar vagi asemănări cu automatismele stereotipe din epilepsia lobului temporal. Ca și în atacurile cu convulsii majore un traseu EEG anormal înclină către diagnosticul de epilepsie. În cazurile dificile, monitorizarea telemetrică a comportamentului concomitent cu înregistrările EEG pot fi foarte utile pentru diagnostic.

Atacurile ischemice tranzitorii (AIT) rar produc simptome asemănătoare epilepsiei pentru că efectul lor principal constă în hipofuncția ischemică mai mult decât în hiperfuncția epileptică. Ocazional, totuși, blocajul verbal de tip afazic poate apărea în AIT, iar câteva AIT-uri se pot solda cu apariția unor clonii contralaterale sau generalizate la nivelul extremităților care se pot asemăna cu fenomenele epileptice. Instalarea recentă a tabloului clinic, distribuția vasculară a semnelor, absența unei leziuni epileptogene la evaluarea clinică sau imagistică a creierului și prezența altor semne de boală vasculară sistemică sau cerebrală aproape totdeauna conduc la diagnosticul corect.

Câteva tipuri de manifestări episodice pot sugera crize epileptice, dar această posibilitate poate fi înlăturată după ce obținem un istoric atent sau descripția atacului. Aceste tipuri de atacuri cuprind: atacurile apneice ale copiilor mici, migrena, care la copii produce uneori ataxie, vomă, halucinații vizuale sau delirium și stupor; narcolepsia–cataplexia; hiperventilația și drop attack-urile adulților vârstnici. Cauzele nonepileptice ale atacurilor recurente cuprind hipocalcemia, care survine spontan la copii sau urmează paratiroidectomiei la adulți, hipoglicemia la orice vârstă și sevrajul recurent la alcool sau droguri depresive.

TRATAMENT

Scopul este întreruperea completă a atacurilor. În epilepsia simptomatică este foarte importantă înlăturarea cauzei în timp ce în crizele idiopatice terapia antiepileptică trebuie dublată de efortul de a ajuta pacientul să facă față unei afecțiuni care unora le produce frică și altora rușine.

Controlul crizelor

Scopul final este acela de a obține controlul crizelor cu prețul unei toxicități minime sau nule a drogurilor antiepileptice. În prezent, medicația suprimă complet crizele la aproximativ 60% dintre pacienții cu epilepsie cronică și ameliorează substanțial în alte 15-20% din cazuri. Majoritatea pacienților la care crizele nu pot fi controlate suferă de o afecțiune

cerebrală serioasă în timp ce alţii au o complianţă redusă la indicaţiile terapeutice. Anumite principii pot creşte succesul măsurilor terapeutice farmacologice.

1. Multe persoane au o singură criză, fără recurenţe. Deci, la pacienţii care au avut o primă criză, tratamentul pe termen lung se începe doar când cauza acestei crize poate genera recurenţe. Circumstanţe sociale sau vocaţionale speciale se pot abate de la această regulă. Principiul conform căruia este de evitat tratamentul cronic al unui singur eveniment se aplică de asemenea şi convulsiilor febrile necomplicate.
2. Dacă crizele se repetă, trebuie diagnosticat tipul probabil de epilepsie şi trebuie administrat medicamentul de elecţie în doza terapeutică recomandată.
3. Dacă un singur medicament nu controlează crizele chiar la nivele toxice, trebuie încercat altul. În mod asemănător dacă primul anticonvulsivant produce efecte adverse serioase, trebuie întrerupt, dar trebuie iniţiat imediat următorul agent ca eficacitate. Dacă eforturile de a menţine terapia monodrog eşuează, majoritatea pacienţilor sunt îndrumaţi către un centru specializat pentru că terapia combinată este adesea dificil de condus fără toxicitate consecutivă. Totdeauna medicaţia trebuie ajustată gradat astfel încât să obţinem maximul control asupra crizelor cu efecte adverse minime.
4. Nu întrerupem niciodată brusc medicaţia în cazul crizelor generalizate. Există pericolul statusului epileptic.

Alegerea anticonvulsivantelor

Tabelul 119-8 trece în revistă, în ordine arbitrară, anticonvulsivantele eficiente pentru tipuri variate de epilepsie cronică. Tabelul 119-9 sumarizează efectele adverse majore ale acestor agenţi. Ca în cazul oricărei medicaţii potente, medicii şi pacienţii trebuie să citească prospectul înainte de a administra preparatul. Luând în considerare aceste precauţii, trebuie să reţinem că atacurile recurente constituie situaţii riscante din punct de vedere fizic, devastante emoţional şi psihointelectual. Prin comparaţie, incidenţa complicaţiilor potenţiale ale terapiei antiepileptice este aproape neglijabilă.

Folosirea nivelelor plasmatice de anticonvulsivant în conduita terapeutică

Determinarea nivelelor plasmatice poate fi valoroasă în ajustarea tratamentului. Nivelele sanguine "terapeutice" reflectă, în mod empiric, valori la care majoritatea pacienţilor obţin controlul crizelor fără efecte toxice secundare. Majoritatea pacienţilor dobândesc controlul crizelor sub nivelul terapeutic maxim, alţii prezintă efecte toxice la aceste nivele, iar alţii nu prezintă efecte secundare în ciuda depăşirii acestor valori sanguine. În toate situaţiile răspunsul clinic şi nu nivelul plasmatic reprezintă scopul terapiei.

Determinarea nivelelor plasmatice de anticonvulsivant este, în mod specific, utilă la 2-3 săptămâni după debutul terapiei pentru a determina complianţa pacientului, a judeca răspunsul metabolic la medicaţie şi a compara efectele clinice şi farmacologice. De asemenea, analiza este utilă la modificarea dozei de medicament: mecanismele individuale de detoxifiere pot fi saturate când drogurile antiepileptice sunt crescute sau pot reacţiona disproporţionat, producând niveluri subterapeutice când doza este crescută. Nivelele plasmatice trebuie verificate din nou când pacientului i se adaugă un alt anticonvulsivant sau când

TABELUL 119-8 Drogurile curent folosite în epilepsie

Tipul de criză şi drogul	Doza uzuală totală la adult (g)	Doze zilnice	Nivele sanguine terapeutice (µ/ml)
Tonico clonice generalizate			
Carbamazepina	0,8-1,2	3-4	8-12
Valproat	1-4	4	50-100
Fenitoin	0,3-0,5	2	10-20
Fenobarbital	0,1-0,25	1	15-40
Absenţe			
Etosuximidă	0,75 – 2,0	2	40-100
Valproat	0,75 – 2,0	2	40-100
Clonazepam	0,002 – 0,008	3	0,01-0,05
Epilepsii parţiale			
Carbamazepina		idem	
Valproat		idem	
Fenitoin		idem	
Fenobarbital		idem	
Clonazepam		idem	
Gabapentin	2,4	3	
Lamotrigin	0,3 – 0,4	2	

TABELUL 119-9 Toxicitatea drogurilor antiepileptice uzuale

Carbamazepină

În relaţie cu doza: lentoare mentală, greaţă, somnolenţă, ataxie, nistagmus

Idiosincrazice: exantem, SIADH, leucopenie, anemie aplastică (rară), toxicitate hepatică (rară)

Fenitoin

Prin exces de dozare: tremor, vertij, nistagmus, ataxie, somnolenţă

Hipersensibilitate: hiperplazie gingivală, hirsutism, exantem

Valproat

Corelate cu doza: creşterea apetitului, alopecie, tremor, ataxie, somnolenţă

Idiosincrazice: hiperamoniemie, toxicitate hepatică

Fenobarbital

Prin exces de dozare: somnolenţă, lentoare mentală, dizartrie, ataxie, nistagmus

Idiosincrazice: exantem

Primidonă

Asemănătoare fenobarbitalului (rar folosită)

Etosuximidă

Corelate cu doza: dispepsie, sughiţ, cefalee, insomnie

Idiosincrazice: comportament psihotic, anemie aplastică

Clonazepam

Corelate cu doza (în peste 50% din cazuri): sedare, hipotonie musculară, ataxie, hipersecreţie salivară şi traheobronşică

Gabapentin

Corelate cu doza: sedare

Lamotriginâ

Idiosincrazice: rash (10%), particular în combinaţie cu Valproat

primește altă medicație care poate influența sistemul enzimatic hepatic. O determinare ocazională a nivelului plasmatic în timpul unui tratament cronic eficient ajută pacientul să înțeleagă necesitatea complianței maxime. Când crizele sunt bine controlate, nivelele sanguine nu trebuie verificate mai des de o dată pe an.

Probleme terapeutice speciale

Statusul epileptic

În această situație formă clinică se succed atât de rapid încât un nou atac începe înainte ca cel anterior să se fi sfârșit. Atacurile care se succed foarte rapid, dar cu scurte perioade libere interictal sunt desemnate drept crize seriate. Această situație poate surveni în cadrul epilepsiei parțiale sau generalizate. Statutul epileptic pune probleme speciale pentru că prezența activității epileptice succesive sau continue poate, uneori, produce modificări permanente ale creierului. Dacă nu dispunem de un martor al crizelor trebuie să ne asigurăm că atacurile continuă înainte de a iniția tratamentul expus în Tabelul 119-10.

Statusul motor parțial, o situație mai rară, cunoscut și sub numele de epilepsie parțială continuă, apare sub câteva forme și poate dura ore, zile sau chiar 1 an sau mai mult. Frecvența crizelor variază de la una la fiecare 3 secunde până câteva pe secundă. Atacurile motorii pot consta în clonii focale sau mioclonii localizate, restrictive până la contracții care afectează un membru sau un hemicorp, neafectând totdeauna, în mod strict, aceleași grupe musculare: în general, la nivelul feței sau al membrului superior distal, în timp ce trunchiul cerebral sau leziunile spinale tind să producă activitate mioclonică proximală. Accidentele vasculare cerebrale întinse reprezintă o cauză în aproximativ 50% din cazuri, în timp ce traumatismele, neoplasmele sau encefalita sunt răspunzătoare de rest. Uneori cauza nu poate fi pusă în evidență. Epilepsia parțială continuă, este adesea rezistentă la tratament.

Statusul parțial complex produce o stare de confuzie persistentă asociată cu automatisme motorii sau autonome stereotipe. Anumite tipuri de atacuri produc un status schizofreniform sau stuporos, cu debut brusc, în timp ce altele se remarcă printr-o activitate bizară, deconectată de mediu. Pacienții se pot opune asistenței în cadrul stării lor de "fugă" care poate dura ore, uneori zile. Traseul EEG arată o activitate lentă, continuă, asociată cu vârfuri predominând într-una sau ambele arii temporale, adesea asimetric. Ocazional, înregistrarea de suprafață poate avea anomalii minore, dar activitatea epileptiformă poate fi detectată prin inserția de electrozi nazofaringieni sau plasați profund la nivelul structurilor cerebrale. Tratamentul trebuie inițiat prompt, efectele crizelor prelungite putându-se solda cu o afectare permanentă a memoriei și intelectului.

Statutusul de tip absență (statusul petit mal) apare sub două forme. Cea mai frecventă se aseamănă cu statusul parțial complex și constă în comportament automat confuz asociat cu activitate vârf-undă cu frecvență de 3-4 Hz pe EEG. Situația apare la pacienții cu petit mal cunoscut și în general este vorba despre adolescenți sau, ocazional, adulți tineri. Majoritatea episoadelor durează mai puțin de 30 de minute. Atacuri asemănătoare asociate cu automatisme și stare confuzională prelungită (zile sau luni), anomalii EEG și uneori deteriorare mentală interictală gradată poate surveni la persoane mai vârstnice, fără istoric de epilepsie. Majoritatea acestor atacuri poate fi controlată cu diazepam intravenos.

Statusul epileptic generalizat major reprezintă o urgență medicală care amenință viața. Convulsiile repetitive care durează mai mult de 1 oră induc leziuni reziduale ale creierului. Cea mai frecventă cauză este întreruperea bruscă a medicației anticonvulsivante la un epileptic cunoscut. Alte cauze precipitante cuprind alcoolul sau drogurile ilicite, infecțiile cerebrale, traumatismele, hemoragia sau neoplasmele. Tratamentul convulsiilor și cerebroprotecția reprezintă scopul imediat și trebuie să urmeze indicațiile tabelului 119-10. Identificarea cauzei atacurilor trebuie luată în considerare imediat ce convulsiile încetează.

TABELUL 119-10 Tratamentul statusului epileptic sau a crizelor seriate la adult

Statusul convulsiv tonico-clonic sau parțial complex

1. Asigură permeabilitatea căilor aeriene, administrează O_2, verifică tensiunea arterială și pulsul. Intubează dacă este necesar. Evaluează regulat oxigenarea. Asigură o linie venoasă și recoltează sânge pentru a determina glicemia, calciul, indicatorii hiper sau hipoosmolarității. Dacă există indicație măsoară pH, Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}.
2. Pornește prompt perfurzie intravenoasă și administrează 50 ml de glucoză 50%. Administrează tiamină 100 mg IV.
3. Administrează diazepam intravenos 5 mg/min până când crizele se opresc sau totalizează 20 mg. Administrează fenitoin 50 mg/min până la un total de 18 mg/kg. Monitorizează ECG și tensiunea arterială.
4. Dacă statusul convulsivant persistă administrează fie fenobarbital 100 mg/min sau o doză de încărcare de 20 mg/kg fie 100 mg diazepam în 500 ml dextroză 5% în ritm de 40 ml/oră. Monitorizează atent ventilația și asistă dacă este necesar.
5. Dacă convulsiile persistă, pornește anestezia cu pentobarbital, intubația și dacă persistă crizele, blocajul neuromuscular. Monitorizează continuu EEG.

Crizele seriate tonico-clonice sau statusul motor parțial

1. Punctele 3 și 4 de mai sus dar fără a induce coma.

Statusul absență (petit mal)

1. Diazepam ca la punctul 3 urmat de etosuximid oral, acid valproic sau ambele.

Convulsiile febrile

Convulsiile produse de febră survin în special la copii fără probleme de ordin neurologic, între 6 luni și 5 ani, care prezintă crize generalizate izolate când sunt afectați de o boală febrilă acută. Factorii care cresc șansa de a dezvolta o epilepsie cronică în viitor cuprind: vârsta de debut sub 1 an, convulsii persistente peste 15 minute sau în salve repetitive sau istoric familial de epilepsie. Atitudinea actuală este de a face tot posibilul să limităm evoluția crizelor izolate și de a trata cronic doar copiii cu factori de risc importanți.

Menstruația, sfatul genetic și sarcina

O parte dintre femeile epileptice prezintă o creștere a frecvenței crizelor în timpul zilelor ce preced sau urmează debutului menstrelor. Acetazolamida, 150-500 mg/zi administrată profilactic, sau o ușoară creștere a dozei

medicaţiei de fond în zilele susceptibile, adesea rezolvă problema.

Persoanele cu epilepsie trebuie să fie instruite despre riscul transmiterii ereditare la fetus. S-a dovedit că 4-10% din copiii pacienţilor cu epilepsie primar generalizată vor suferi una sau mai multe crize, comparativ cu un risc de 1,5 % în populaţia generală. În ceea ce priveşte epilepsiile parţiale, ratele de risc diferă mai puţin net faţă de populaţia generală.

Terapia cronică anticonvulsivantă necesită frecvent ajustarea în timpul sarcinii întrucât apare creşterea volemiei cu modificarea farmacocineticii medicamentului. Monitorizarea volemiei în a doua jumătate a sarcinii este utilă în cazul femeilor cu crize greu de controlat. În timpul sarcinii este recomandabil să se administreze vitamine şi suplimente alimentare, inclusiv calciu. Unii recomandă ca la toate femeile gravide să se administreze zilnic 1 mg acid folic cu rolul de a preveni defectele de dezvoltare intrauterină. În ultimele 6 săptămâni ale sarcinii trebuie administrată, oral, vitamina K 5 mg de 2 ori pe zi, iar la naştere trebuie administrată parenteral atât mamei cât şi copilului. Alăptarea nu este contraindicată la femeile care au tratament antiepileptic.

Efecte teratogenice

Copiii din părinţi (mame sau taţi) aflaţi sub tratament antiepileptic au un risc de 2-3 ori mai mare decât populaţia generală apariţie a unei malformaţii la naştere. Convulsiile sunt mai periculoase, atât pentru mamă, cât şi pentru făt, comparativ cu riscul de teratogeneză al medicaţiei antiepileptice. În studiile experimentale au fost incriminaţi 2 agenţi, trimethadiona şi valproatul cu efecte teratogenice marcate. Folosirea în timpul sarcinii a fenitoinului, fenobarbitalului şi carbamazepinei a fost asociată cu dificultăţi în dezvoltarea sistemului nervos. Ţinând cont de toţi factorii, probabil că fenobarbitalul are cel mai slab efect teratogenic.

Tratament chirurgical

În afară de încercările de a elimina leziunile cicatriciale sau procesele expansive intracraniene care determină apariţia crizelor epileptice, multe alte forme de tratament chirurgical pot opri sau ameliora epilepsiile vechi, netratabile cu mijloace medicale. Aceste proceduri cuprind, pentru indicaţii speciale, rezecţia locală a focarului epileptogen, rezecţia părţii anterioare a lobului temporal, secţionarea corpului calos şi rareori hemisferectomie subtotală. Aceste proceduri sunt efectuate în centre medicale mari care conduc programe specializate pentru tratamentul epilepsiei.

Atitudinea psihosocială

Prezenţa epilepsiei incomplet controlate şi asocierea ei frecventă cu alte semne neurologice creează frecvent probleme mari emoţionale pentru pacient. În plus, afecţiunile care determină crize parţiale complexe pot determina apariţia unor tulburări ale personalităţii care intensifică izolarea. Accesele de frustrare, depresie şi tentativele de suicid sunt mai frecvente la pacienţii cu epilepsie decât în populaţia generală. Reducerea libidoului şi hiposexualitatea au fost observate la bărbaţii cu crize parţiale complexe. În schimb, în absenţa unei leziuni cerebrale asociate, cele mai multe persoane cu epilepsie au un scor în limita normalului la testele de inteligenţă. Multe din persoanele cu epilepsie controlată au performanţe deosebite la orice nivel profesional, artistic sau în domeniul afacerilor.

Pacienţii cu crize epileptice sunt ajutaţi în special prin controlul crizelor dar, de un mare ajutor sunt siguranţa şi atitudinea socială optimistă. Odată ce crizele sunt controlate, persoanele afectate trebuie încurajate să aibă o viaţă normală, conform bunului simţ. Sporturile periculoase trebuie evitate, cu excepţia cazului când crizele sunt complet controlate pentru mai bine de 1 an: scufundările, înotul subacvatic sau în apă adâncă, alpinismul, boxul sau fotbalul. Multe state acordă permis de conducere auto pacienţilor cu epilepsie care nu au mai prezentat crize de cel puţin 1 an. Poliţele de asigurare a vieţii şi sănătăţii sunt valabile în anumite circumstanţe. Fundaţia de Epilepsie din America poate ajuta pacienţii cu astfel de consideraţii social-vocaţionale.

Întreruperea tratamentului

Unii consideră că oprirea medicaţiei antiepileptice se datorează fie faptului că (1) crizele continuă şi se presupune că medicamentele sunt ineficiente sau (2) crizele sunt complet controlate de o perioadă lungă de timp. Prima condiţie este puţin întâlnită şi întreruperea trebuie făcută cu grijă datorită riscului de a precipita apariţia unui status epilepticus. Cealaltă decizie trebuie luată de medic şi pacient dacă crizele de absenţă au dispărut de 2-3 ani şi alte tipuri de crize de 3-5 ani. La luarea acestei decizii contribuie sistemul de valori al pacientului, factorii economici şi sociali şi cunoaşterea tuturor riscurilor. La un procent între 20 şi 50% dintre cei care întrerupt tratamentul apar crize recurente, care sunt mai dificil de controlat decât cele iniţiale. Sunt predispuşi la recădere pacienţii la care crizele iniţiale au durat mai mult de 6 luni, au fost dificil de controlat sau s-au asociat cu anomalii neurologice specifice. Un traseu EEG moderat sau sever alterat reprezintă un factor de risc suplimentar pentru recurenţă dacă se opreşte tratamentul. În general adulţii epileptici, stabili socio-economic, cu crize bine controlate, ar trebui să întreruptă medicaţia anticonvulsivantă numai dacă apar semne de toxicitate medicamentoasă . Pentru cei mai mulţi, costul recăderii este mult prea mare.

BIBLIOGRAFIE

Brodie MJ, Dichter MA: Antiepileptic drugs. New Engl J Med 1996; 334: 168-175.

Delgado-Escueta AV, Janz D: Consensus guidelines: Preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. Neurology 1992; 42 (suppl. 5): 149.

Dodson WE, De Lorenzo RJ, Pedley TA, et al: Treatment of convulsive status epilepticus: Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. JAMA 1993; 270: 854.

Pedley TA: The epilepsies. *In* Bennet JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 2113-2125.

120

Tumorile intracraniene, complicaţiile SNC ale cancerului şi modificările presiunii intracraniene

TUMORILE INTRACRANIENE

Introducere şi definiţii

Tumorile intracraniene se pot dezvolta din orice structură aparţinând cavităţii craniene. Majoritatea se dezvoltă în creier, dar regiunea pituitară, pineală, nervii cranieni şi leptomeningele pot fi, de asemenea, locuri de degenerare neoplazică. Mai mult, oricare din aceste structuri poate fi sediul unei diseminări metastazice ale unor tumori cu origine extranevraxială. Tumorile intracraniene sunt destul de frecvente, ele reprezintă cea de-a doua localizare a neoplaziei la copii (ca frecvenţă), iar la adulţi tumorile cerebrale maligne sunt mai frecvente decât boala Hodgkin. Limfoamele cerebrale şi glioamele maligne tind să crească ca incidenţă. De asemenea, incidenţa tinde să crească odată cu înaintarea în vârstă. Metastazele intracraniene simptomatice sunt egale sau mai multe ca număr decât tumorile primare (tabelul 120-1).

Tumorile intracraniene se pot clasifica atât în funcţie de originea lor, cât şi în funcţie de tipul histologic. Majoritatea se dezvoltă din elementele neuroectodermale (precursorii neuronilor şi celulelor gliale). Termenii de *benign şi malign*, aplicaţi tumorilor cerebrale, se referă la tipul histologic, ce este mai strâns corelat cu rata multiplicării locale a celulelor decât cu potenţialul de metastazare. Chiar tumorile cerebrale primare de malignitate înaltă rareori metastazează, deşi pot suferi o extensie locală, din parenchimul cerebral însămânţând leptomeningele şi măduva spinării. De asemenea, multe tumori cerebrale "benigne" recidivează în ciuda tratamentului, conducând, în final, la decesul pacientului. Altele pot suferi "degenerare malignă" care le perturbă potenţialul biologic.

Clasificare

Tumorile neuroectodermale

Cea mai frecventă tumoră ectodermală este *astrocitomul*. Astrocitoamele se pot dezvolta oriunde în creier sau măduva spinării şi pot infiltra structurile normale din jur. Adesea pot fi descoperite cuiburi mici de celule tumorale, la câţiva centimetri de masa tumorală principală. În unele cazuri astrocitoamele pot avea o origine multicentrică sau, mai rar, pot infiltra în întregime nevraxul (gliomatosis cerebri). Unele tumori, în special astrocitoamele cerebeloase ale copilului, pot rămâne în stare latentă timp de zeci de ani, doar după o rezecţie chirurgicală parţială. Aproximativ jumătate din astrocitoame cresc lent. Altele reprezintă tumori cu creştere rapidă, cum ar fi astrocitomul anaplazic şi glioblastomul multiform. La adulţi, astrocitoamele benigne permit o perioadă de supravieţuire de 4-7 ani, astrocitoamele anaplazice 1,5 – 2,5 ani, iar glioblastroamele 1 an, sau mai puţin. *Oligodendroglioamele* cresc mai lent decât astrocitoamele şi au tendinţa de calcificare. Tumorile gliale sunt adesea mixte, astfel încât elemente de oligodendrogliom pot fi găsite într-o tumoră de origine astrocitară, iar zone de astrocitom benign pot fi găsite într-un glioblastom malign. Datorită caracterului heterogen al acestor tumori, biopsiile ce prelevează o mică mostră de ţesut pot fi înşelătoare, conducând la un diagnostic şi un prognostic greşit. Frecvenţa *limfoamelor* primare ale sistemului nervos este în creştere, atât la persoanele imunocompetente, cât şi la cele imunodeprimate. Ele au adesea un caracter multifocal şi însămânţează leptomeningele. Localizările frecvente ale *ependimoamelor* sunt ventriculul IV la copii şi măduva spinării la copii şi adulţi. Ependimoamele maligne ale ventriculului IV se extind adesea la leptomeninge. *Meduloblastoamele* îşi au originea într-o celulă neuroectodermală primitivă, de obicei în cerebel, şi pot însămânţa meningele şi LCR. Sunt în principal tumori ale copilăriei şi au malignitate înaltă, dar 60% din copiii trataţi prin intervenţie chirurgicală şi radioterapie supravieţuiesc acum mai mult de 5 ani. La copii, astrocitoamele reprezintă jumătate din toate tumorile cerebeloase, meduloblastoamele şi ependimoamele alcătuind restul.

Tumorile mezodermale

Cea mai frecventă tumoră mezodermală este *meningiomul*.

TABELUL 120-1 Principalele tumori intracraniene la adulţi

Metastatice (50%)		Primare (50%)			
		Tumori cerebrale (70%)		Alte tumori intracraniene (30%)	
Plămân	40%	Glioblastom	40%	Meningiom	80%
Sân	20%	Astrocitom anaplazic	20%	Neurinomul de acustic	10%
Melanom	20%	Astrocitom	15%	Adenom hipofizar	5%
Altele	20%	Limfom	10%	Altele	5 %
		Oligodendrogliom	5%		
		Altele	10%		

Meningioamele sunt, de obicei, benigne şi se dezvoltă cu predilecţie în anumite locuri, de-a lungul suprafeţei dorsale a creierului, baza craniului, coasa creierului, creasta sfenoidă sau în interiorul ventriculilor laterali. Deşi aceste tumori sunt benigne, ele adesea ajung la dimensiuni mari, înainte să fie depistate şi pot fi greu de extirpat. Mai mult, ele pot recidiva chiar după o extirpare chirurgicală aparent completă. Cea mai frecventă tumoră de nerv cranian este *schwannomul acustic* (neurinomul de acustic). Depistarea precoce a unor asemenea tumori a fost posibilă în ultimii ani datorită dezvoltării unor teste auditive de finețe şi a RMN, facilitând extirparea frecventă a acestor tumori printr-o abordare translabirintică sau tratarea lor prin radiochirurgie. *Adenoamele hipofizare* pot debuta ca mase intraselare şi se pot extinde în zone extraselare, determinând cecitate. *Microadenoamele,* asimptomatice, cu excepţia secreţiei lor hormonale, pot fi detectate acum prin tomografie computerizată de înaltă rezoluţie (CT) sau RMN pe glanda pituitară. *Craniofaringioamele* sunt tumori embrionare derivate din punga lui Rathke şi pot avea o localizare intra- sau extraselară, ele sunt frecvent calcificate şi adesea chistice. Tumorile *regiunii pineale* (epifizare) se întâlnesc adesea la copii. Rareori ele îşi au originea în glanda epifiză însăşi, fiind germinoame, adesea curabile prin chimioterapie şi iradiere. *Chistul coloid* benign se dezvoltă de obicei în ventriculul III porţiunea anterioară. Tumorile vasculare sunt reprezentate de *malformaţiile arterio-venoase*, care nu sunt întru-totul neoplazii, şi de *hemangioblastoame,* ce sunt de natură tumorală. Ultimele tumori menţionate, atunci când se localizează în trunchiul cerebral sau cerebel, pot fi o parte constitutivă a sindromului von Hippel-Lindau, ce se referă la hemangioblastoame cu diverse localizări în organism. Tumorile congenitale cuprind craniofaringioamele, *cordoamele,* care îşi au originea la baza creierului sau în regiunea lombosacrată din notocordul primitiv), *chistul dermoid* şi *teratoamele.* Granuloamele şi chisturile parazitare provin de la tuberculoame, criptococoză (toruloma), sarcoidoză şi cisticercoză.

Tumorile metastatice

Pot invada orice regiune a cavităţii intracraniene şi tind să prezinte caracteristici de creştere similare cu neoplasmele de origine. Spre deosebire de tumorile primare, tumorile metastatice tind să fie bine circumscrise şi nu infiltrative şi sunt mai uşor de extirpat în totalitate decât tumorile primare.

Simptome şi semne

Deoarece se dezvoltă în cavitatea închisă a craniului, tumorile intracraniene tind să producă simptome şi semne chiar şi atunci când au dimensiuni mici. Simptomele pot fi cauzate de oricare din cei patru factori următori (fig.120-1). (1) Tumora inavadează, irită sau înlocuieşte ţesutul normal. Acest proces este responsabil doar pentru câteva simptome ale tumorilor cerebrale, dar este în special caracteristic

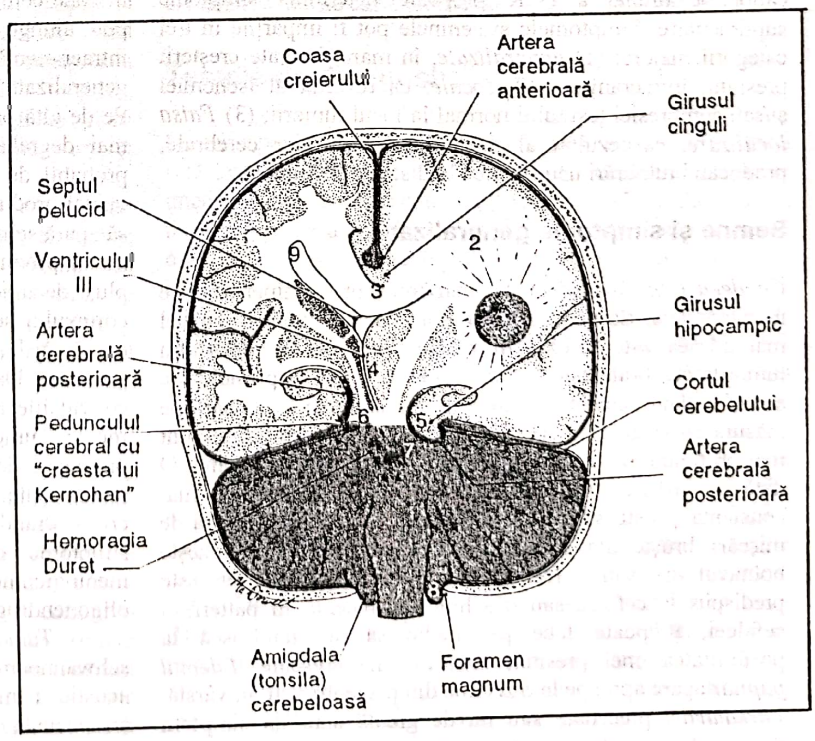


Figura 120-1

Reprezentare schematică a tabloului clinic produs de o tumoră cerebrală. O formaţiune tumorală *(sfera neagră)* şi edemul din jur *(liniile întrerupte)* măresc emisferul ştergând şanţurile normale şi împingând în jos şi dincolo de linia mediană structurile normale. Tumora şi edemul din jur distrug şi deplasează ţesutul normal al emisferului producând semne neurologice controlateral (ex. Deficit motor şi pierderea sensibilităţii). Obliterarea spaţiilor subarahnoidiene de către formaţiunea tumorală creşte presiunea intracraniană, producând semne generalizate (ex. Cefalee şi edem papilar). Deplasările creierului normal determină simptome la distanţă şi pot conduce la herniere cerebrală (vezi capitolul 112). (Adaptat după Cairncross JG, Posner JB: În Yarbro JW, Bornstein RS (eds.):Oncologic Emergencies New York, Grune and Stratton, 1981, cu permisiune; după Posner JB: Neurollogic Complications of Cancer. Philadelphia, FA Davis, 1995 p 9.

glioamelor infiltratrive, de malignitiate joasă. (2) Tumora crește și comprimă țesuturile din jur. Pe măsură ce tumorile intracraniene cresc, ele comprimă țesuturile din jur și determină deplasări ale structurilor cerebrale normale. De asemenea, sunt comprimate și vasele de sânge, conducând la ischemia țesuturilor din jur. (3) Noile vase formate în tumora cerebrală nu posedă barieră hemato-encefalică (structura anatomo-fiziologică care împiedică pătrunderea în SNC a proteinelor, substanțelor ionizate și a altor agenți medicamentoși hidrosolubili). De asemenea, bariera hematoencefalică este distrusă și în țesutul periturmoral comprimat. Drept rezultat, se constituie edem atât în interiorul, cât și în jurul tumorii, ce contribuie la creșterea efectului de masă. Mai mult, deoarece creierul nu are limfatice, regresia edemului este lentă. Acest edem este responsabil de producerea multor simptome ale tumorilor intracraniene, simptome care se ameliorează după administrarea de corticoizi. Aceste medicamente, ce reduc edemul cerebral prin restabilirea integrității barierei hematoencefalice, ameliorează substanțial simptomele, la majoritatea pacienților cu tumori cerebrale, fără a avea un efect biologic semnificativ asupra creșterii tumorii. (4) Tumorile mari sau cele mici cu localizare strategică (tumorile ventriculului III, ventriculului IV, tumorile leptomeningeale) obstrucționează căile de drenaj ale LCR, conducând la hidrocefalie. Rezultă o incapacitate de a drena LCR nou format din sistemul ventricular sau spațiul subarahmoidian, sporind astfel efectul de masă și presiunea intracraniană.

Masa tumorală plus edemul de însoțire și hidrocefalia pot contribui la hernierea structurilor cerebrale normale sub coasa creierului, transtentorial sau prin foramen magnum (vezi capitolul 112).

Simptomele și semnele cauzate de tumorile cerebrale depind de localizarea tumorii și de histopatologia ei (rapiditatea creșterii). Modificarea bruscă a volumului tumorii se poate datora hemoragiei, necrozei sau obstrucției căilor de drenaj a LCR și poate determina simptome suplimentare. Simptomele și semnele pot fi împărțite în trei categorii majore: (1) *generalizate*, în mare datorate creșterii presiunii intracraniene; (2) *focale*, ca rezultat al ischemiei și/sau compresiei țesutului normal la locul tumorii; (3) *Falsa localizare*, ca rezultat al deplasării structurilor cerebrale, producând tulburări neurologice la distanță de tumoră.

Semne și simptome generalizate

Cefaleea este simptomul cel mai frecvent de hipertensiune incracraniană. Ea poate fi resimțită la locul tumorii, dar cel mai adesea este difuză. În stadiile precoce, cefaleea din tumorile cerebrale este ușoară, tinde să apară la primele ore ale zilei când pacientul se trezește din somn și să dispară pe măsură ce se trece la poziția ortostatică și respirațiile sunt mai profunde, deoarece se reduce presiunea intracraniană. O dată cu mărirea tumorii, cefaleea devine severă și mai constantă și este adesea exacerbată de tuse, aplecare sau de mișcări bruște ale capului. Mai târziu, cefaleea trezește bolnavul din somn. Debutul ei la un pacient ce nu este predispus la cefalee sau o schimbare recentă în pattern-ul cefaleei, îl poate face pe medic să se gândească la posibilitatea unei presiuni intracraniene crescute. *Edemul papilar* apare aproape la o zecime din pacienții mai în vârstă. *Vărsăturile*, precedate sau nu de greață sunt un simptom frecvent de hipertensiune intracraniană la copii, dar nu și la adulți. Vărsăturile se produc de obicei dimineața, înainte de micul dejun. Sunt adesea, dar nu întotdeauna, însoțite de cefalee. Vărsăturile sunt mai frecvente în tumorile de fosă posterioară, dar se pot produce în orice tip de tumoră care crește presiunea intracerebrală. *Tulburările psihice* sunt de asemenea frecvente. Mai întâi pacienții sunt iritabili, apoi liniștiți și apatici. Ei se retrag devreme seara la pat și se trezesc târziu (dacă nu apare cefaleea dis-de-dimineață), atipind după aceea în timpul zilei. Pacienții uită cu ușurință, par preocupați, și adesea, sunt deprimați psihic. Se apelează frecvent la consultul psihiatric, înainte ca diagnosticul de tumoră cerebrală să fie suspectat. La pacienții cu leziuni de masă și hipertensiune intracraniană *„undele în platou"* sunt un fenomen frecvent. Undele în platou sunt creșteri de presiune intracraniană , cu durată între 5 și 20 minute. Ele se produc datorită faptului că mecanismul de autoreglare a circulației cerebrale devine ineficient, astfel încât se instalează o creștere abruptă, a volumului circulator cerebral, determinând creșterea presiunii intracraniene. Aceste unde de presiune pot crește presiunea intracraniană deja aflată mult peste valorile normalului, cu 60-100 mmHg. Undele pot fi asimptomatice, dar cel mai adesea sunt însoțite de simptome neurologice: cefaleea, amauroză tranzitorie, alterarea stării de conștiență și, uneori, deficit motor al membrelor. Aceste modificări episodice în funcțiile neurologice, durează de obicei câteva minute și pot fi precipitate de ridicarea bruscă din clinostatism, de perturbările presiunii intracraniene legate de efortul de tuse, strănut sau încordare sau chiar de aspirație traheală.

Simptomele și semnele de focar

Localizarea tumorii cerebrale stabilește nu numai dacă ea va produce mai probabil semne generalizate sau semne de focar ci și tipul semnelor de focar ce apar. Tumorile ce se dezvoltă în zone cerebrale relativ silențioase (cum ar fi lobul frontal) pot ajunge la dimensiuni mari, pot crește presiunea intracraniană și cauza semne severe de disfuncție cerebrală generalizată înainte ca semnele de focar să devină evidente. Pe de altă parte, tumorile ce se dezvoltă în cortexul primar, mai degrabă decât în cel de asociație, produc mult mai probabil de la debut semne de focar. Tumorile sistemului vizual produc cecitatea sau tulburări de câmp vizual, înainte să apară semnele generalizate. Tumorile cortexului senzitivo-motor produc deficite motorii și tulburări de sensibilitate. În plus, deoarece anumite zone ale lobului frontal, temporal și cortexului senzitivo-motor au un prag relativ scăzut pentru descărcările epileptice, convulsiile sunt adesea un simptom precoce. Dacă tumora este în cortexul senzitivo-motor convulsiile apar sub forma unor crize motorii sau senzitive focale. Tumorile ce se dezvoltă în zonele mai silențioase pot produce descărcări epileptogene focale ce nu sunt recunoscute ca atare, care se generalizează dând naștere la o criză grand-mal. Convulsiile sunt cele mai frecvente simptome de prezentare la medic ale pacienților cu meningioame, ostrocitoame infiltrative de malignitate joasă și oligodendroglioame.

Tumorile de nervi cranieni sunt reprezentate de schwannoamele sau meningioamele nervilor trigemen și acustic. Tumorile nervului V sunt caracterizate prin dureri și anestezie la nivelul feței, durerea mimând uneori nevralgia de

trigemen. Tumorile nervului VIII sunt caracterizate printr-o surditate lent progresivă cu sau fără tulburări de echilibru. Ambele pot beneficia de tratament chirurgical.

Un număr de tumori variate ce se dezvoltă în *fosa pituitară* şi/sau cisterna *supraselară* conduc la o combinaţie de tulburări neurologice şi endocrinologice. Cea mai frecventă tumoră selară este adenomul hipofizar, o tumoră benignă ce secretă de obicei cantităţi excesive de hormoni. Tumorile sunt de obicei foarte mici, singurele simptome ce apar fiind cele legate de hipersecreţia de prolactină (sindromul amenoree-galactoree), de hormon de creştere (acromegalia) sau de hormonul adrenocorticotrop ACTH (boala Cushing). Totuşi, alte adenoame pot atinge dimensiuni mari, comprimând şi distrugând glanda hipofiză normală şi conducând la hipopituitarism sau diabet insipid. Pe măsură ce aceste tumori se extind superior, ele comprimă diafragma şeii – o structură sensibilă la durere – şi determină cefalee. Imediat deasupra diafragmei şeii se situează chiasma optică, a cărei compresie conduce la hemianopsie bitemporală. Dacă tumora se extinde lateral ea va întâlni nervii oculomotori în sinusul cavernos, producând paralizia lor. Unele tumori hipofizare îşi dezvoltă o vascularizaţie proprie. În acest caz, pacienţii pot suferi o hemoragie sau o necroză în tumoră, instalată brusc, producând sindromul de *apoplexie hipofizară.* Un pacient anterior asimptomatic se prezintă la medic cu cefalee acută, cu tulburări vizuale (hemianopsie bitemporală sau cecitate) şi uneori cu paralizii de nervi oculomotori. Pacientul este adesea febril, cu redoare de ceafă datorită revărsării de sânge şi ţesut necrotic în spaţiul subarohnoidian. CT indică de obicei o leziune de masă hipofizară, adesea hemoragică. Tratamentul de urgenţă se adresează substituţiei hormonale şi decompresiei care, de obicei conduce la rezultate bune. Tumorile ce îşi au originea în *zona paraselară* pot cauza cecitate simultan cu insuficienţa hipofizară sau chiar înaintea acesteia. Primul semn de insuficienţă hipofizară în aceste cazuri este de obicei diabetul insipid; la copii, absenţa dezvoltării sexuale şi obezitatea sunt principalele probleme, probabil datorită compresiei hipotalamice. Craniofaringioamele, glioamele optice, meningioamele şi uneori anevrismele carotidiene mari determină leziuni de masă în această zonă, ca şi germinoamele (pinealomul ectopic).

Majoritatea tumorilor dezvoltate în *zona pineală* sunt germinoame, teratoame sau alte tumori embrionare. Aceste tumori sunt mai frecvente la copii, băieţii fiind afectaţi mai mult decât fetele. Simptomatologia lor este provocată de compresia apeductului lui Sylvius, conducând la hidrocefalie. Compresia fibrelor din trunchiul cerebral superior în stadii precoce conduce la paralizia privirii în sus şi uneori la fixarea pupilelor. Uneori, compresia colicului inferior produce surditatea. Un diagnostic definitiv de tumoră a regiunii pineale este important deoarece germinoamele sunt curabile în timp ce multe din celelalte tipuri nu sunt. *Tumorile leptomeningeale* rezultă de obicei din extensia unei tumori cerebrale primare sau a unei tumori sistemice la leptomeninge. Invazia metastatică a leptomeningelui este frecventă în limfoame, leucemii sau tumori solide, cum ar fi carcinomul de sânt şi melanomul malign. Tumorile primare ale sistemului nervos care însămânţează meningele frecvent sunt: meduloblastoamele, ependimoamele maligne ale ventriculului IV şi germinoamele. Simptomele afectării leptomeningeale se pot produce înainte ca tumora primară să se manifeste clinic. Primele simptome sunt adesea cele de hipertensiune intracraniană, datorită hidrocefaliei (vezi fig.113-4). În plus, pot apărea convulsii datorită invaziei corticale, paralizii de nervi cranieni datorită infiltrării nervilor la trecerea prin spaţiul subarahnoidian şi disfuncţii ale rădăcinilor spinale, ce afectează adesea membrele inferioare şi vezica urinară ca rezultat al infiltrării "cozii de cal". Diagnosticul este suspectat atunci când sunt prezente semne de disfuncţii SNC difuze sau multifocale şi de obicei este stabilit prin identificarea de celule maligne în SNC.

Simptome şi semne de falsă localizare

Datorită creşterii tumorale, ţesutul normal este remodelat şi se produce deplasarea structurilor adiacente din jur şi mai îndepărtate, de la poziţia lor normală. Când aceste structuri sunt deplasate, ele pot fi comprimate de dura învecinată, de oasele de la baza craniului sau de găurile osoase prin care trec nervii cranieni. Compresiunea structurilor normale aflate la distanţă de procesul tumoral conduce la semne neurologice de focar, care pot localiza incorect tumora. Aceste false semne de localizare apar de obicei în cazul tumorilor cu creştere lentă, ce se dezvoltă în zone relativ silenţioase. Exemple bine cunoscute de semne de falsă localizare sunt: diplopia, ca rezultat al deplasării-compresiunii nervului VI la baza creierului, hemianopsia produsă prin herniere transteritorială ce comprimă artera cerebrală posterioară, producând ischemia lobului occipital şi brutus, vertij sau surditate datorită compresiei nervului VIII, la trecerea prin conductul auditiv intern. Semnele de falsă localizare rareori creează probleme de diagnostic, în condiţiile actuale, datorită investigaţiilor imagistice cerebrale. Semnele de falsă localizare pot apărea de asemenea în pseudotumor cerebri sau în hipotensiunea intracraniană când recunoaşterea lor este deosebit de importantă pentru a evita evaluările paraclinice exhaustive inutile sau tratamentul chirurgical inoportun.

Testele de diagnostic

La orice pacient suspectat a avea tumoră intracraniană RMN este testul de elecţie (fig.120-2). Poate identifica tumori ce uneori nu sunt depistate la examenul CT (glioame cu malignitate joasă şi leziuni mici de fosă posterioară) şi adesea este utilă în diferenţierea tumorii de malformaţiile arteriovenoase mai bine decât CT.

Meningioamele sunt adesea greu de diferenţiat de structurile normale la examenul RMN de aceea este necesară administrarea de gadolinium intravenos. Scintigrafia cerebrală, cardiografiile de craniu şi EEG nu aduc nici o informaţie în plus pentru diagnostic. Dacă este suspectată o tumoră leptomeningeală (prezenţa unei hidrocefalii neexplicate sau a unei encefalopatii difuze fără tulburări neurologice de focar, la investigaţiile imagistice cerebrale) trebuie efectuată o puncţie lombară ce depistează celule maligne în LCR, pliocitoză caracteristică, proteine crescute şi hipoglicorahie (concentraţie scăzută a glucozei). Pe baza RMN cu substanţă de contrast sau o mielografie sunt identificate tumori mici pe rădăcinile nervoase.

Investigaţiile imagistice depistează prezenţa dar nu şi natura exactă a tumorii. Astfel, nici CT , nici RMN nu pot face o diferenţiere definitivă între tipurile histologice de

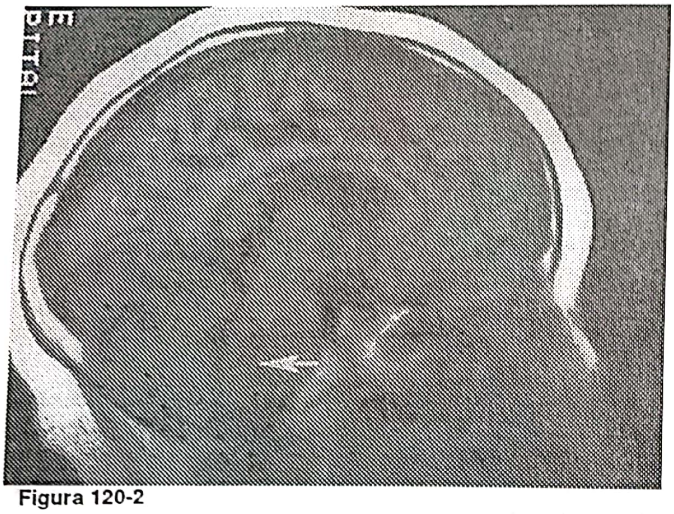


Figura 120-2

Examen RMN la un pacient de 18 ani cu simptomatologie progresivă de nervi cranieni sugerând o tumoră de trunchi cerebral. Examenul CT a fost normal. La RMN sagital se pune în evidență o formațiune pontină (săgeata).

tumori şi nici nu pot face o diferențiere certă între tumori şi alte leziuni, cum ar fi abcesele sau granuloamele. Angiografia este utilă în primul rând chirurgului pentru a defini limitele tumorii şi raporturile sale cu arterele şi venele învecinate. Dacă o leziune este prezentă şi nu poate fi clar identificată pe baze clinice, este necesară efectuarea unei biopsii, înaintea luării unei decizii terapeutice. Când leziunea este accesibilă, extirparea ei chirurgicală nu numai că stabileşte diagnosticul ci reprezintă şi primul pas terapeutic. Dacă leziunea nu este accesibilă, biopsia stereotactică direcționată prin CT sau RMN stabileşte adesea diagnosticul definitiv.

Tratament

Tratamentul tumorilor intracraniene variază în funcție de natura tumorii, localizarea ei şi starea generală a pacientului, dar sunt aplicate anumite principii generale. Când există o leziune unică, accesibilă chirurgical, ea trebuie extirpată într-o măsură cât mai mare. Deşi anumiți pacienți la care se intervine chirurgical pentru tumori intracraniene suferă disfuncții neurologice importante, majoritatea se ameliorează deoarece intervenția chirurgicală decomprimă structurile cerebrale. Avantajele chirurgiei sunt acelea că vindecă anumiți pacienți (cu adenoame hipofizare, meningioame – în marea majoritate a cazurilor -, astrocitoame cerebeloase), ameliorează simptomele la mulți bolnavi, iar extirparea unei leziuni maligne de dimensiuni mari permite altor modalități terapeutice, care acționează mai lent, să fie eficiente. De asemenea, stabileşte definitiv diagnosticul. O excepție este limfomul primitiv cerebral al cărui diagnostic trebuie stabilit numai prin biopsie stereotactică. Tratamentul său constă din chimioterapie cu sau uneori fără radioterapie.

Majoritatea tumorilor nu pot fi vindecate chirurgical (fig.120-3). Pentru acestea, a doua linie de tratament o reprezintă iradierea. Ea este aplicată fie numai la locul tumorii (ex.: glioamele), fie întregului nevrax (meduloblastoame) fie întregului creier (metastaze multiple. Iradierea ameliorează atât supraviețuirea, cât şi calitatea vieții, la mulți pacienți cu tumori maligne. De asemenea, influențează probabil favorabil evoluția unor tumori mai benigne, cum ar fi astrocitoamele şi meningioamele recurente.

Chimioterapia, atunci când se asociază raidoterapiei creşte atât supraviețuirea, cât şi calitatea vieții unor pacienți cu limfoame şi astrocitoame maligne, dar rolul său în alte tumori intracraniene nu este încă bine stabilit.

TUMORILE MEDULARE

Tumorile medulare îşi au originea din aceleaşi tipuri celulare ca şi tumorile intracraniene şi aceleaşi principii de diagnostic şi tratament se aplică atât în tumorile medulare cât şi în cele

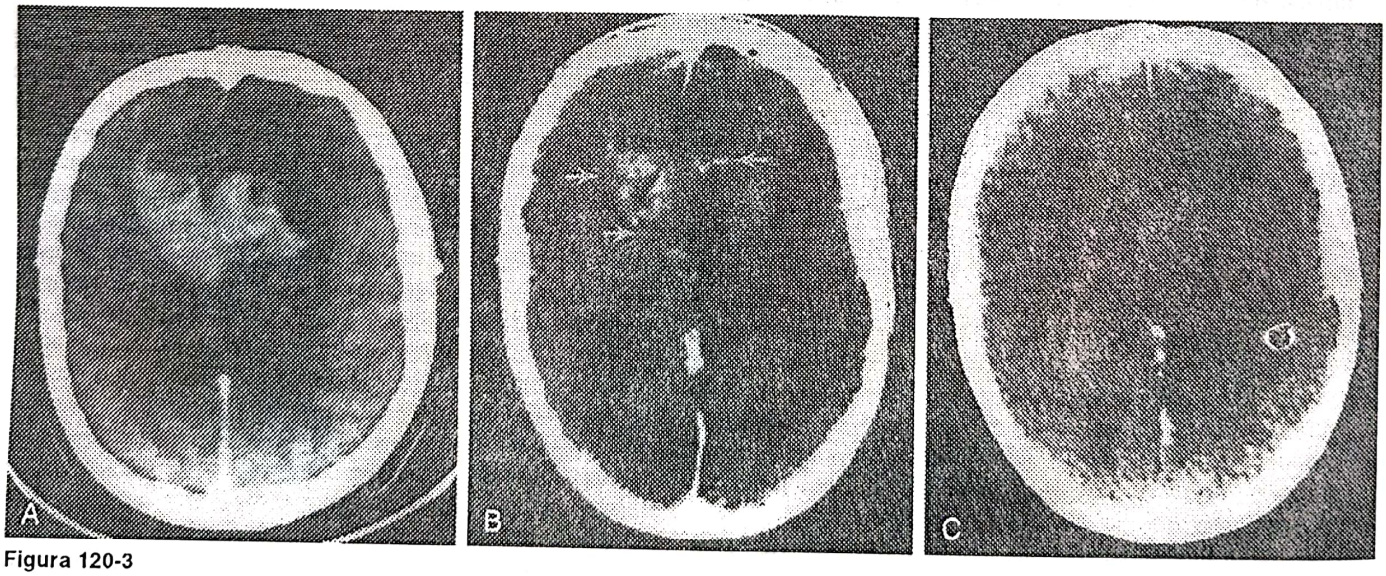


Figura 120-3

Rezultatele tratamentului glioblastomului multiform. Un bărbat de 32 ani se prezintă cu cefalee, convulsii şi edem papilar. O mare tumoră bifrontală (evidențiată cu substanța de contrast) a fost parțial extirpată şi apoi tratată prin radio şi chimioterapie. A, Tumora înainte de tratament. B, Tumora imediat postoperator, indicând că s-a efectuat o rezecție majoră, dar incompletă. Tumora reziduală este marcată prin săgeți. C, Examen CT după doi ani şi jumătate. Locul extirpării chirurgicale este indicat de zona luminoasă. Nu există nici un semn care arată captarea substanței de contrast, sugerând faptul că tumora reziduală a fost eradicată. Pacientul a devenit asimptomatic.

intracraniene. Ele sunt discutate în detaliu în capitolul 116.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Când pacienții cu cancer sistemic (ce își au origine extranevraxială) dezvoltă disfuncții ale sistemului nervos, diseminarea metastatică este de obicei cauza acestora. Totuși, cancerul poate exercita și alte efecte negative asupra sistemului nervos, în absența invaziei metastatice directe (sindroamele paraneoplazice). Recunoașterea acestor complicații neurologice non-metastatice poate preveni terapia inadecvată și probabil dăunătoare, adresată unei metastaze inexistente. Deoarece uneori simptomele neurologice preced depistarea cancerului, ele pot orienta medicul către diagnosticul unui neoplasm, altfel ocult. O varietate aproape uluitoare de tulburări neurologice a fost atribuită efectelor cancerului sistemic. (Tabelul 120-2). Totuși, majoritatea pacienților cu disfuncții neurologice necauzate de metastaze prezintă până la urmă infecții sistemice, tulburări vasculare sau metabolice care afectează secundar sistemul nervos, sau efecte adverse indezirabile ale tratamentului citostatic.

Efectele la distanță

Efectele la distanță ale cancerului asupra sistemului nervos sunt reprezentate de disfuncții neurologice de etiologie necunoscută, care se produc fie în exclusivitate, fie cu mare frecvență la pacienții cu cancer.

Efectele la distanță nu sunt frecvente, afectând probabil mai puțin de 1% dintre pacienții cu cancer. Anticorpii circulanți îndreptați împotriva organelor țintă ale sistemului nervos pot fi depistați la unii pacienți ce suferă de efectele la distanță (Tabelul 120-3). În câteva cazuri, injectarea de anticorpi sau a extractelor de tumoră la animalele de laborator a reprodus porțiuni ale sindromului clinic, sugerând un mecanism autoimun, cu antigenul provenind din tumoră. Nu toți pacienții prezintă asemenea anticorpi și au fost formulate și alte ipoteze pentru etiologia efectelor la distanță: infecțiile virale, toxinele elaborate de tumoră și depunerea nutrițională.

Câteva sindroame neurologice sunt foarte caracteristice pentru manifestările paraneoplazice. Acestea sunt: degenerescența cerebeloasă subacută, neuronopatia senzitivă subacută și sindromul miastenic.

Degenerescența cerebeloasă subacută produsă de neoplasm, are un tablou clinic suficient de caracteristic pentru a sugera că este prezent un proces neoplazic, chiar dacă simptomele neurologice preced diagnosticarea tumorii. De obicei, debutul este subacut cu disfuncție cerebeloasă simetrică, bilaterală, pacientul fiind la fel de ataxic la membrele superioare, cât și la cele inferioare. Este prezentă adesea și o dizartrie severă; vertijul, diplopia și nistagmusul sunt frecvente. La examenul LCR se constată un număr crescut de limfocite, până la 40/mm³, precum și o creștere a proteinelor și a concentrației IgG. Boala care poate fi asociată oricărui cancer, precedă depistarea neoplasmului cu o perioadă de timp variabilă (de la câteva săptămâni până la 3 ani) la peste jumătate din pacienți și tinde să aibă o evoluție progresivă de-a lungul săptămânilor și lunilor, lăsând pacientul sever invalidat. Atrofia cerebeloasă poate fi văzută pe RMN, în special dacă examenul este făcut târziu în cursul evoluției bolii. Modificările anatomo-patologice caracteristice sunt pierderile difuze sau parcelare de celule Purkinje, în toate zonele cerebelului. Pot exista "manșoane" de limfocite în jurul vaselor de sânge, în special în nucleii profunzi. Boala poate fi diferențiată de metastazele cerebrale prin simetria semnelor sale și prin absența hipertensiunii intracraniene. Diferă de degenerescența cerebeloasă alcool-nutrițională prin faptul că dizartria și ataxia membrelor superioare sunt mânate în degenerescența cerebeloasă paraneoplazică, dar sunt de obicei ușoare sau absente în forma indusă de alcool. Degenerescența cerebeloasă ereditară evoluează rar așa de rapid. Uneori boala este stabilizată sau se ameliorează după tratamentul de eradicare a tumorii primare. Anticorpi împotriva celulelor cerebeloase Purkinje au fost descoperiți în serul unor pacienți.

Un alt sindrom cerebelos, mai rar întâlnit, este *opsoclonusul* (mișcări oculare haotice, conjugate, spontane mai severe atunci când se încearcă efectuarea de mișcări

TABELUL 120-2 Sindroamele neurologice paraneoplazice

I. Efecte la distanță
- A. Creierul și nervii cranieni
  1. Demență
  2. Encefalită bulbară
  3. Degenerescența cerebeloasă subacută (opsoclonus)*
  4. Nevrita optică (degenerescența retiniană)
- B. Măduva spinării
  1. Mielopatia substanței cenușii
     a. Neuropatia motorie subacută
     b. "Insuficiența autonomă"
  2. Mielopatia nevrotică subacută
- C. Nervi periferici și rădăcini
  1. Neuronopatia senzitivă subacută (ganglionita rădăcinii dorsale)*
  2. Neuropatie periferică senzitivo-motorie
  3. Polineuropatia acută de tip Guillain-Barre
  4. Neuropatia autonomă (vegetativă)
- D. Joncțiunea neuromusculară și mușchii
  1. Polimiozită și dermatomiozită (dermatomiozita la bărbații în vârstă)*
  2. Sindromul miastenic Lambert-Eaton
  3. Miastenia gravis (timom)
  4. Neuromiotonia

II. Tulburări metabolice, hormonale și nutriționale
- E. Encefalopatia metabolică
  1. Distrucția organelor vitale
     a. Ficat (coma hepatică)
     b. Plămân (encefalopatia pulmonară)
     c. Rinichi (uremie)
     d. Os (hipercalcemie)
  2. Elaborarea de către tumoră a unor substanțe hormonale
     a. "Parathormon" (hipercalcemie)
     b. "Corticotropina" (sindrom Cushing)
     c. Hormon antidiuretic (intoxicația cu apă)
  3. Competiția între creier și tumoră cu privire la substraturile energetice esențiale.
     a. Hipoglicemie (mari tumori retroperitoneale)
     b. Triptofan (carcinoid)
  4. Malnutriție

*Tulburările neurologice ce pot precede diagnosticul de cancer și care sugerează puternic prezența acestuia.

TABELUL 120-3 Anticorpii antineuron asociați cu efectele la distanță ale cancerului asupra sistemului nervos

Anticorp	Reactivitatea neuronului	Antigenele neuronului	Genele clonate	Tumora	Simptomele paraneoplazice
Anti-Hu (de asemenea ANN-1)	Nucleu >citoplasmă (toți neuronii)	35-40 KD	HuD, HuC, Hel-N1	Cancerul pulmonar cu celule mici*, neuroblastom, sarcom, cancerul de prostată	Encefalomielita paraneoplazică, neuronopatia senzitivă paraneoplazică, degenerescența cerebeloasă paraneoplazică, disfuncții vegetative
Anti-Yo (de asemenea PCAb)	Citoplasma celulelor Purkinje	34, 62 KD	CDR 34, CDR 62	Ovar*, sân*, plămân	Degenerescențe cerebeloasă paraneoplazică
Anti-Ri (de asemenea ANNA-II)	Nucleu>citoplasma (neuronii din SNC)	55, 80	Nova	Sân*, cancerul din sfera genitală*, plămân, vezică urinară	Ataxie, opsoclanus
Anti-Tr	Citoplasma celulelor Purkinje	?		Boala Hodgkin	Degenerescența cerebeloasă paraneoplazică
Anti VGCC	Componența presinaptică a joncțiunii neuro-musculare	VGCC ? 64 KD 37KG	*MysB Sinaptotagmin*	Cancerul pulmonar cu celule mici*	Sindromul miastenic Lambert-EATON
Anti - retină	Celulele fotoreceptoare Celulele ganglionare	23, 65, 140, 205 KD	*Recoverin*	Cancerul pulmonar cu celule mici*, melanomul, cancere din sfera genitală	Retinopatia asociată
Anti-amphyphisin	Presinaptică	128 KD	*Amphyphisin*	Sân, cancer pulmonar cu celule	"Omul rigid" neuropatia senzitivă paraneoplazică

oculare voluntare). Opsoclonusul este frecvent asociat cu ataxie cerebeloasă şi mioclonii ale trunchiului şi membrelor. Este mai frecvent întâlnit ca efect la distanță al neuroblastomului. La copii, simptomele neurologice răspund la tratamentul adrenocorticosteroid şi la tratamentul tumorii.

Neuropatia senzitivă subacută se caracterizează prin pierderea sensibilității cu conservarea relativă a funcției motorii. Boala precede de obicei apariția carcinomului şi progresează în decurs de câteva luni, lăsând pacientul cu invaliditate moderată sau severă. Anatomo-patologic se constată distrugerea ganglionilor de pe rădăcina posterioară, cu limfocite dispuse "în manşoane" periovascular nervilor senzitivi şi degenerescența de tip Walterian. Mulți dintre aceşti pacienți prezintă modificări inflamatorii şi degenerative, atât în creier, cât şi în măduva spinării. Entitatea este rară şi fără tratament. Unii pacienți prezintă un anticorp care reacționează cu un antigen ce se găseşte în nucleii neuronali, atât din sistemul nervos central cât şi în cel periferic.

Sindromul miasteniform (sindromul Lambert-Eaton) se asociază cu cancerul pulmonar cu celule mici (sau rareori cu alte cancere) la aproximativ două treimi din pacienți; restul de o treime nu prezintă cancer (vezi, de asemenea, capitolul 123).

Efectele adverse ale iradierii terapeutice

Când părți ale sistemului nervos sunt cuprinse în câmpul de iradiere ionizantă pot rezulta diverse efecte adverse (tabelul 120-4) . Probabilitatea de apariție a efectelor adverse este legată de doza totală de iradiere, de intensitatea fiecărei aplicări, de durata totală în care doza este administrată şi de volumul de țesut nervos iradiat. Alți factori, cum ar fi boala neurologică de fond (ex. Tumora cerebrală, edemul cerebral), tratamentul chirurgical anterior, folosirea concomitentă a chimioterapiei şi predispoziția individuală fac imposibilă definirea precisă a dozei pentru fiecare individ în parte. Totuşi, anumite principii permit radioterapeutului să calculeze dozele pentru sistemul nervos. Reacțiile adverse pot afecta orice nivel al sistemului nervos central sau periferic şi se pot produce acut sau după o perioadă de latență de săptămâni sau ani de la iradiere.

Manifestări clinice

Encefalopatia acută poate apare după administrarea unei doze mari de iradiere la pacienții cu hipertensiune intracraniană, în special în absența profilaxiei cu corticosteroizi. Imediat după tratament, pacienții susceptibili dezvoltă cefalee, greață şi vomă, somnolență, febră şi uneori agravarea semnelor neurologice, adesea culminând cu hernierea cerebrală şi moartea. Encefalopatia acută apare de obicei după prima fracțiune administrată de iradiere şi devine din ce în ce mai puțin severă cu fiecare fracțiune aplicată. Se crede că această tulburare ar rezulta datorită hipertensiunii intracraniene şi/sau edemului cerebral, ca urmare a alterării barierei hemato-encefalice indusă de iradiere. Răspunde la corticosteroizi. Agravarea acută a simptomelor neurologice nu apare după iradierea măduvei spinării.

Encefalopatia sau mielopatia la distanță cu debut precoce apare la 6-16 săptămâni după iradiere şi persistă de la câteva zile până la câteva săptămâni. La copii, encefalopatia apare frecvent după iradierea cerebrală

TABELUL 120-4 Efectele adverse ale iradierii asupra sistemului nervos

Perioada de timp de la iradiere	Organul afectat	Modificări clinice
Leziune primară		
Imediată (minute-ore)	Creier	Encefalopatia acută
Debut timpuriu (6-16 săpt.)	Creier	Somnolență, semne de focar
	Măduva spinării	Semnul lui Lhermitte
Debut tardiv (luni-ani)	Creier	Demență, semne de focar
	Măduva spinării	Mielopatie transversă
	Nervi periferici	Paralizii, pierderea sensibilității (anestezie)
Leziune secundară (ani)	Câteva	Tumori cerebrale și/sau tumori ale tecii nervilor cranieni și/sau periferici
	Artere (ateroscleroză)	Infarct cerebral
	Glande endocrine	Encefalopatie metabolică

profilactică din leucemie și este cunoscută sub numele de sindromul de somnolență a iradierii. Tulburarea se caracterizează prin somnolență, adesea asociată cu cefalee, greață, vomă și uneori febră. Pe EEG apar unde lente, dar nu sunt prezente semne de focar. La adulți, apare de obicei după iradierea tumorilor cerebrale și se caracterizează prin letargie și agravarea semnelor neurologice de focar. Ambele afecțiuni răspund de obicei la steroizi, dar chiar și în lipsa tratamentului se remit spontan. La adulții cu tumori cerebrale, RMN se poate înrăutăți tranzitor, ridicând suspiciunea de proces tumoral în dezvoltare. La copii, puncția lombară exclude diagnosticul potențial de meningită leucemică. *Mielopatia la distanță cu debut precoce* apare după iradierea regiunii cervicale și a toracelui superior și este caracterizată prin semnul Lhermitte (o senzație de electrocutare ce iradiază în diferite părți ale corpului atunci când gâtul este flectat). Simptomele se remit spontan. Se crede că sindroamele postiradiere la distanță cu debut precoce ar rezulta ca urmare a demielinizării, posibil datorită afectării tranzitorii, indusă de iradiere, a oligodendrogliei.

Leziunile la distanță cu debut tardiv apar după luni sau ani de la iradiere și pot afecta orice parte a sistemului nervos. Există două sindroame clinice la nivel cerebral . Leziunile difuze apar după iradierea cerebrală totală fie la pacienții fără tumori cerebrale (iradierea profilactică pentru cancerul pulmonar cu celule mici), fie la unii pacienți cu tumori primitive sau metastatice. Tulburarea este caracterizată prin demență fără semne de focar. RMN indică atrofie cerebrală, iar modificările anatomo-patologice sunt nespecifice; nu există tratament. Leziunile focale de iradiere afectează pacienții cărora li se administrează fie iradiere cerebrală focală în cursul tratamentului tumorilor extracraniene, fie iradiere cerebrală totală pentru tumorile intracraniene. Semnele neurologice ridică suspiciunea unei leziuni tumorale: cefalee, crize convulsive, focale sau generalizate și hemipareză. Examenul RMN indică o zonă hipodensă, care captează uneori substanța de contrast. Din punct de vedere neuropatologic este vorba de o nevroză de coagulare a substanței albe, alături de telangiectazie, necroză fibrinoidă și formare de trombi; de asemenea, este prezentă și proliferarea glială cu astrocite bizare, multinucleare. Constatările clinice și RMN nu pot fi diferențiate de cele ale unei tumori cerebrale, iar diagnosticul poate fi stabil doar prin biopsie. Un examen tomografic cu emisie de pozitroni, hipometabolic (PET scan) sugerează mai degrabă o necroză de iradiere decât recidiva tumorală. Cortico-steroizii pot ameliora uneori simptomele. Dacă afectarea este focală tratamentul constă în extirparea chirugicală. *Mielopatia la distanță cu debut tardiv* se caracterizează prin paralizie progresivă, tulburări senzitive și uneori durere. La debut, este adesea prezent un sindrom Brown-Sequard (deficit motor și pierderea sensibilității proprioceptive de o parte, cu pierderea sensibilității termoalgice de partea opusă). Uneori pacienții răspund temporar la corticosteroizi și afecțiunea se poate opri din evoluție, dar în general, pacienții devin paraplezici sau tetraplegici. Anatomo-patologic se constată necroza măduvei spinării. *Neuropatia la distanță cu debut tardiv* poate afecta orice nerv cranian sau periferic. Tulburările frecvente sunt: cecitatea, datorită neuropatiei optice și paralizia unui membru superior, ca urmare a plexopatiei brahiale indusă de iradierea în cancerul pulmonar sau de sân. Patogenia o constituie probabil fibroza și ischemia plexului. Nu există tratament.

Tumorile induse de iradiere incluzând meningioamele, sarcoamele, sau mai puțin frecvent, glioamele pot apare după ani sau zeci de ani de la iradiere, chiar după doze mici. Tumori maligne sau atipice ale țevii nervoase pot apare după iradierea plexurilor brahiale, cervicale și lombare. SNC poate fi, de asemenea, afectat, când iradierea perturbă structurile extraneurale. Radioterapia accelerează ateroscleroza, iar infarctul cerebral asociat cu ocluzia arterei carotide poate apare după mulți ani de la iradierea zonei cervicale. Disfuncțiile endocrine (hipofizare, tiroidiene, parotiroidiene) postradiere pot fi însoțite de semne neurologice. Hipotiroidismul după iradiere poate genera, de asemenea, o encefalopatie.

MODIFICĂRILE NON-NEOPLAZICE ALE PRESIUNII INTRACRANIENE

Introducere și definiții

Presiunea intracraniană este determinată de rata de formare și de absorbție a LCR , precum și de presiunea venelor cerebrale aceasta din urmă fiind o reflectare a presiunii venoase sistemice. Presiunea lichidului obținut prin puncția lombară în decubit lateral reflectă cu acuratețe presiunea intracraniană, în cele mai multe cazuri. În funcție de gradul de relaxare al pacientului, presiunea normală a LCR variază între 65 și 195 mm LCR (5-15 mmHg) , deși presiuni până la 250 mm LCR au fost găsite la indivizi aparent normali. Cu toate acestea, presiuni peste 170 sunt suspecte, iar presiuni peste 200 trebuie să fie considerate anormale, până la proba contrarie. Presiunea LCR nu este afectată de obezitate. Presiunea LCR crescută, măsurată la puncția lombară nu reflectă neapărat o boală neurologică; ridicarea patului poate crește presiunea LCR lombară, deși ea scade presiunea intracraniană. Creșterea presiunii venoase, sistemice, cum se

întâmplă în mod acut în tuse, încordarea mușchilor abdominali sau plâns sau, în mod cronic, în insuficiența cardiacă congestivă, obstrucția de venă cavă superioară sau de vene jugulare, crește presiunea intracraniană. Hipercapnia (ex. Bolile pulmonare, sedare excesivă) crește fluxul sanguin cerebral și crește astfel și presiunea LCR. Invers, dacă pacientul stă cu capul coborât, presiunea LCR la puncția lombară este scăzută în timp ce presiunea incracraniană înregistrează o creștere. Pierderea de LCR pe ac între momentul în care acul intră în spațiul subarahnoidian și momentul în care este plasat manometrul reduce, de asemenea, presiunea intracraniană. Când toate aceste artefacte ce pot influența presiunea intracraniană sunt eliminate, cea mai frecventă cauză de hipertensiune intracraniană este o tumoră intracraniană și cea mai frecventă cauză de hipotensiune intracraniană este reprezentată de scurgerile de LCR în cursul efectuării punctiei lombare sau mielogramei.

Hipertensiunea intracraniană

Pseudotumor Cerebri

Așa cum sugerează și numele, această tulburare este caracterizată prin creșterea presiunii intracraniene în absența unei tumori sau a unei obstrucții evidente a căilor de drenaj ale LCR. De obicei cauza nu este cunoscută, deși un număr de afecțiuni sistemice sau ale SNC par să joace un rol. Pseudotumor poate apărea după traumatisme craniene, afecțiuni ale urechii medii, ligatura venei jugulare interne , folosirea de anticoncepționale orale, sarcină și policitemia vera, toate aceste condiții sugerând posibila ocluzie venoasă cerebrală. La câțiva din acești pacienți RMN sau angiogramele indică ocluzia sinusului sagital sau lateral. Tulburarea a fost, de asemenea, raportată la pacienții cu corticoterapie cronică, după sevrajul de steroizi, în boala Addison sau hipoparatiroidism, sau după ingestia de vitamina A, acid nalidixic sau tetraciclină. Totuși , multe cazuri sunt idiopatice.

Tulburarea afectează de obicei femei tinere (între 20 și 30 ani) , obeze și se caracterizează prin cefalee, edem papilar și uneori întunecări ale vederii (amauroză instalată brusc, de obicei bilaterală). Are un prognostic benign.

Mulți pacienți cu pseudotumor se prezintă la medic cu cefalee și edem papilar. În unele cazuri, cefaleea este absentă și tulburarea este descoperită, fie datorită unor amauroze scurte (întunecări ale vederii), fie datorită edemului papilar găsit la un examen oftalmologic de rutină. Uneori nu există edem papilar sau numai un edem papilar unilateral, deși presiunea intracraniană este mult crescută. Tulburările de vedere nu comportă riscul de a se instala cecitatea definitivă. Totuși, fie că apar sau nu întunecări de vedere, 10-15% dintre pacienți prezintă o oarecare pierdere a vederii în cursul evoluției bolii, variind de la asocierea unor scotoame mici până, rar, la cecitate. Alte simptome clinice mai puțin frecvente dar care pot ridica probleme medicului sunt vărsăturile, diplopia, vertijul, tinitusul , durerea cervicală și redoarea de ceafă, durerea orbitară, somnolență și diserteziile. Aceste semne de falsă localizare rezultă probabil din modificări minore ale structurilor normale, generate de hipertensiunea intracraniană. Tulburarea are de obicei o evoluție benignă, cu cefalee și edem papilar remise în câteva săptămâni sau luni, deși la unii pacienți, presiunea intracraniană măsurată la puncția lombară rămâne crescută luni de zile sau ani.

Diagnosticul de pseudotumor este suspectat clinic și este confirmat de existența unei presiuni intracraniene crescute la un pacient cu CT sau RMN normal. De obicei presiunea LCR este de peste 300 mm, iar compoziția sa este normală, deși unii pacienți pot avea un conținut scăzut de proteine (<15mg/dl). Ocluzia venoasă poate fi detectată prin RMN. Câteva erori în diagnostic apar la pacienții cu o anomalie de bombare a discului optic (pseudoedem papilar) sau cerebrale (mai rar gliomatoza cerebrală). Primul diagnostic poate fi exclus prin efectuarea unor teste oftalmologice adecvate, cum ar fi angiografia cu fluoresceină și al doilea de obicei prin RMN și prin modul de evoluție în timp.

Tratamentul este simptomatic. Scăderea în greutate este utilă . Uneori punctiile lombare repetate ameliorează cefaleea, iar unii medici consideră terapia cortizonică ca aducătoare de beneficii. Intervenția terapeutică devine obligatorie când există dovada unei pierderi progresive a vederii. În acest caz, se pare că cel mai bun tratament este fenestrarea tecii nervului optic; uneori se impune efectuarea unui șunt LCR din sacul lombar în peritoneu.

Hidrocefalia

O creștere a cantității de lichid ventricular lărgește sistemul ventriculilor cerebrali. *Hidrocefalia obstructivă* poate rezulta fie din stenoza sau ocluzia căilor de drenaj al LCR în interiorul sistemului ventricular (necomunicantă), fie din stenoza sau ocluzia căilor subarahnoidiene din afara sistemului ventricular (comunicantă). *Hidrocefalia neobstructivă* rezultă din lărgirea pasivă a sistemului ventricular, datorită atrofiei substanței cerebrale (hidrocefalie ex vacuo). Hidrocefalia obstructivă este asociată adesea, dar nu întotdeauna cu hipertensiune intracraniană care, atunci când se instalează acut, poate fi rapid fatală. Cu cât hidrocefalia este mai cronică, cu atât este mai probabil ca hipertensiunea intracraniană să fie ușoară sau nedecelabilă (hidrocefalie cu presiune normală) și cu atât mai probabil ca simptomatologia să fie indolentă.

Hidrocefalia acută care se produce în obstrucția brutală a sistemului ventricular (v. Chist coloid al ventriculului III, hemoragie subarahnoidiană sau cerebeloasă) se caracterizează printr-o cefalee severă, vărsături, letargie și uneori comă. Dacă sistemul ventricular nu este decomprimat se pot produce hernierea și moartea. *Hidrocefalia subacută* (în hemoragii subarahnoidiene, meningite, carcinomatoza leptomeningiană) sau *hidrocefalia cronică* (stenoză congenitală apeductală, tumori ale măduvei spinării, hidrocefalie normotensivă idiopatică) este de obicei caracterizată de letargie progresivă, apatie și demență, foarte des asociată cu ataxia mersului, micțiuni imperioase sau incontinență. De asemenea, pot apare semne de suferință corticospinale, mai ales la nivelul membrelor inferioare , cu hiperreflectivitate rotuliană și achiliană și răspund cutanat plantar în extensie. Dacă tensiunea intracraniană este crescută, pacienții pot avea cefalee și edem papilar, dar aceste manifestări nu sunt frecvente.

Existența unei creșteri a dimensiunilor ventriculilor

este uşor de evidenţiat prin examen RMN sau tomografie. Din păcate, nu este întotdeauna uşor să se poată face distincţia, pe aceste scanări, între hidrocefalia obstructivă şi hidrocefalia ex vacuo - decât în cazul în care cauza (de exemplu o tumoră) poate fi identificată. O puncţie lombară care arată o tensiune intracraniană crescută poate veni în sprijinul diagnosticului, dar datorită faptului că unii pacienţi cu hidrocefalie obstructivă au o tensiune intracraniană normală, acest test poate de asemenea să nu prezinte relevanţă. La pacienţii cu simptome clasice de hidrocefalie cronică (de exemplu: demenţa, ataxia mersului, incontinenţă urinară) extracţia lichidului cefalorahidian poate antrena ameliorarea simptomelor indicând faptul că obstrucţia circulaţiei lichidului cefalorahidian produce tabloul clinic şi faptul că şuntul ventricular are valoare terapeutică.

Hipotensiunea intracraniană

Hipotensiunea intracraniană apare de obicei după puncţia lombară, dar uneori este consecinţa unor microfisuri spontane sau induse traumatic ale durei, ducând la pierderi ale lichidului subarahnoidian. Tensiunea scăzută a lichidului cefalorahidian este caracterizată prin cefalee cu debut occipital şi iradiere frontală în momentul în care pacientul se ridică în picioare. De obicei cefaleea este asociată cu greaţa, vărsături, fotofobie, redoare a cefei. Unii pacienţi prezintă diplopie prin paralizia nervului abducens. Pot apare de asemenea simptome cum ar fi tinitus sau vertij cu caracter de suferinţă vestibulară. Aceste simptome probabil că apar datorită modificării de poziţie a encefalului în cutia craniană, în condiţiile limitării efectului protector al lichidului cefalorahidian datorită cantităţii reduse, la schimbarea poziţiei. Diagnosticul este uşor de stabilit, pe baza tabloului clinic instalat în zilele următoare efectuării unei puncţii lombare sau unei mielografii sau prin simpla confirmare a unei presiuni scăzute a lichidului cefalorahidian. În unele cazuri, examenul RMN relevă un contrast crescut al învelişului meningeal cerebral. În majoritatea cazurilor tabloul clinic se remite spontan, dar în situaţia în care acesta persistă trebuie iniţiate investigaţii care să precizeze cauza şi localizarea leziunii generatoare a pierderii de LCR. Datorită posibilităţii dezvoltării unei mici fistule LCR, există clinicieni care recomandă introducerea, la locul puncţiei lombare după prelevarea lichidului, a unei mici cantităţi din sângele bolnavului pentru a realiza un tromb ocluziv. În unele situaţii de fistulă spontană sau posttraumatică este necesară o intervenţie neurochirurgicală de rezolvare a acesteia.

BIBLIOGRAFIE

Posner JB: Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia, FA Davis, 1995.

Wen PY, Black PML (eds.): Brain tumors in adults. Neurol Clin 1995; 13: 701-974.

121

Boli infecţioase şi inflamatorii ale sistemului nervos

Sistemul nervos central este ţinta acţiunii unor agenţi infecţioşi şi a unor reacţii imune de tip antigen-anticorp în egală măsură cu restul sistemelor şi organelor. Infecţiile bacteriene fungice şi parazitare afectează sistemul nervos în condiţiile în care mecanismele de apărare ale organismului sunt depăşite şi coexistă o infecţie sistemică. Obişnuite sunt şi infecţiile virale ale sistemului nervos şi mai ales la indivizi imunodeprimaţi. Cu excepţia aşa-ziselor infecţii determinate de virusuri lente, discutate în acest capitol, infecţiile virale ale sistemului nervos sunt descrise în capitolul 97. Capitolul 92 prezintă factorii predispozanţi la infecţii ale sistemului nervos.

INFECŢII BACTERIENE ALE SISTEMULUI NERVOS

Infecţiile bacteriene ale sistemului nervos pot afecta parenchimul, meningele sau spaţiul parameningeal. Leziunile parenchimatoase se referă la abcesele cerebrale ca şi la alte complicaţii ale endocarditelor bacteriene şi trombozelor venoase. Cea mai comună infecţie meningeală, meningita acută bacteriană, este prezentată în capitolul 97 şi în bibliografia acestui capitol. *Infecţiile spaţiilor parameningeale* includ abcesele epidurale cerebrale şi spinale şi abcesul subdural (empiem subdural).

Calea cea mai obişnuită de afectare bacteriană a sistemului nervos îşi are originea într-un focar infecţios sistemic, cu excepţia cazurilor în care infectarea se face direct prin crearea unor căi patologice de comunicare între sistemul nervos şi mediul exterior. Acesta este cazul în infecţiile care survin după traumatisme cranio cerebrale şi vertebro-medulare, intervenţii neurochirurgicale sau fistule spontane cu extravazare de lichid cefalorahidian. O astfel de manieră de producere a unor infecţii ale sistemului nervos trebuie suspicionată în cazul pacienţilor cu episoade recurente infecţioase. Cel mai adesea microorganismul responsabil de o astfel de infecţie este *Streptococus penumoniae.*

Abcesele intracraniene

Abcesele intracraniene reprezintă zone circumscrise de inflamaţie acută bacteriană (sau purulentă) localizată la nivelul unuia dintre compartimentele intracraniene (spaţiul epidural, spaţiul subdural, parenchim cerebral).

Abcesul epidural

Abcesul epidural se produce, de obicei, prin extensia infecţiei de la un focar de vecinătate: osteomielită, mastoidită sau sinusuri paranazale. În stadiile incipiente, semnele şi simptomele determinate de infecţia sistemului nervos amplifică tabloul clinic al focarului extracerebral iniţial; de exemplu: cefaleea, edemul local şi eritemul însoţesc în mod obişnuit un abces epidural care îşi are originea în sinusurile frontale. La acest tablou se asociază, de obicei, febră şi leucocitoză cu preponderenţa leucocitelor polimorfonucleare. Semnele neurologice focale sunt rare, iar semnele de hipertensiune intracraniană sunt de obicei absente. În stadiile iniţiale lichidul cefalorahidian prezintă o foarte discretă pleiocitoză, pe seama creşterii numărului de limfocite, şi moderată creştere a proteinorahiei, dar nu în puţine cazuri aspectul lichidului cefalorahidian este normal. Dacă suferinţa nu este tratată în stadiile iniţiale infecţia bacteriană poate infiltra dura şi se poate extinde în spaţiile subdurale determinând formarea unui emfizem subdural, meningită bacteriană sau abces cerebral. Pe de altă parte, dacă inflamaţia epidurală se dezvoltă în vecinătatea unui sinus venos, netratată ea se poate complica cu tromboflebita şi ocluzia sinusului venos. Dimensiunile şi extensia unui abces epidural sunt uşor vizualizate cu ajutorul tehnicilor imagistice, ca o formaţiune situată în spaţiul epidural ce comprimă ţesuturile subiacente. Abcesele epidurale, fie craniene sau spinale, pot fi tratate eficient în stadiile iniţiale cu antibioticul indicat de antibiogramă (antibiogramă realizată prin recoltarea produsului patologic de la nivelul focarului infecţios iniţial: plagă cutanată, sinus etc.). În cazurile în care însă colecţia este de mari dimensiuni sau când tratamentul antibiotic iniţial nu se dovedeşte a fi eficient, este necesar tratament neurochirurgical cu drenarea abcesului.

Abcesul subdural

Marea majoritate a abceselor subdurale (emfizeme subdurale) se formează secundar unei infecţii a sinusurilor paranazale sau urechii medii (otită medie). Microorganismele din focarul

infecţios iniţial ajung în spaţiul intracranian pe calea venelor şi sinusurilor venoase, provocând adesea tromboflebite, şi traversând dura pentru a ajunge în spaţiul subdural. În mod ocazional, hematoamele subdurale posttraumatice se pot infecta dând naştere unui abces subdural. Situarea abcesului subdural este, de regulă, dependentă de sediul infecţiei primare. Astfel, când abcesul este secundar infecţiei sinusurilor paranazale se dezvoltă în lobul frontal, iar cel secundar infecţiilor urechii se dezvoltă posterior, în vecinătatea tentoriului. Reacţia inflamatorie a organismului la invazia microbiană determină formarea unei membrane ce delimitează focarul infecţios şi se constituie în "pereţii" abcesului.

Marea majoritate a pacienţilor cu abces subdural prezintă, iniţial, tabloul clinic al unei sinuzite sau otite. Pe măsură ce abcesul intracranian se dezvoltă, durerea asociată - şi dominantă a tabloului – clinic creşte în intensitate şi extensie şi nu mai cedează la antialgicele anterior utilizate. Febra, chiar dacă absentă în acest moment, se adaugă tabloului clinic, în paralel constatându-se şi leucocitoză semnificativă, iar pacienţii prezintă vărsături şi somnolenţă marcată. Evoluţia se poate complica cu dezvoltarea unei tromboflebite secundare care determină semne de focar specifice cum ar fi: crize epileptice sau deficite motorii (hemipareză). În unele situaţii evoluţia este dramatic dominată de dezvoltarea unei hipertensiuni intracraniene cu evoluţie malignă care, netratată, poate produce decesul pacientului în decurs de câteva zile. Diagnosticul abcesului subdural este susţinut de confirmarea unui focar infecţios preexistent la care se asociază semne neurologice focale sau generalizate. Investigaţiile imagistice (CT, RMN) pot pune în evidenţă atât focarul infecţios iniţial cât şi colecţia subdurală. Lichidul cefalorahidian (LCR) cu presiune crescută prezintă celularitate crescută (câteva sute de celule) şi proteinorahie peste limita normalului, dar cu concentaţie normală de glucoză (glicorahie). Trebuie ţinut cont de faptul că puncţia lombară nu este recomandată deoarece pe de o parte nu permite identificarea agentului patogen, iar pe de altă parte, datorită hipertensiunii intracraniene, poate favoriza producerea unei hernii a parenchimului cerebral.

Abcesul subdural, în aproape toate circumstanţele, necesită drenaj chirurgical. Dacă la aceasta se adaugă un tratament antibiotic adecvat, de regulă pacientul este vindecat, mai ales dacă acest tratament combinat se aplică din stadiile iniţiale. Din păcate, diagnosticarea se face de multe ori în stadii avansate, ceea ce conduce la o mortalitate de aproximativ 25%. Majoritatea deceselor sunt urmarea unor tromboflebite ale sinusurilor cerebrale cu infarct cerebral secundar sau meningită. În aceste cazuri tratamentul trombozelor venoase trebuie să aibă în vedere terapia anticoagulantă cu heparină i.v.

Abcesul cerebral

Abcesul cerebral este cea mai frecventă infecţie localizată intracraniană. Ca şi în cazul abceselor epidurale şi subdurale infecţia parenchimului se poate produce prin extensie, pe cale venoasă, de la infecţii de vecinătate ale sinusurilor paranazale sau ale urechii. Mai frecvent însă germenii ajung la parenchimul cerebral pe cale hematogenă, pornind de la un focar infecţios aflat la distanţă, oriunde în organism. Abcesele metastatice îşi au originea, probabil, într-o bacteriemie tranzitorie, în urma căreia microorganismele se cantonează în vasele capilare ale creierului. Procesul infecţios începe ca un focar inflamator encefalitic şi continuă, în decurs de zile şi săptămâni, cu încapsularea acestuia şi realizarea unui adevărat abces. Spre deosebire de abcesele epidurale şi subdurale în care focarul infecţios poate fi identificat în relaţie temporală cu focarul secundar intracranian, în cazul abceselor cerebrale focarul infecţios iniţial nu poate fi totdeauna identificat datorită unei relaţii temporale de durată mai lungă, astfel încât acesta poate fi deja rezolvat în momentul diagnosticării abcesului cerebral. Unii pacienţi pot oferi – anamnestic – informaţii privind existenţa, în antecedente, a unor intervenţii stomatologice sau infecţii ale tractului urinar cu câteva săptămâni în urmă; alţii confirmă existenţa unor infecţii pulmonare. Bolile cardiace congenitale cianogene şi şunturile arteriovenoase pulmonare cresc riscul dezvoltării unor abcese cerebrale deoarece, în mod normal, plămânul reprezintă un filtru pentru germenii din torentul circulator. Pacienţii imunodeprimaţi dezvoltă frecvent multiple abcese cerebrale, spre deosebire de pacienţii cu răspuns imunitar normal care prezintă eventual, abces cerebral unic.

Focarul infecţios primar oferă informaţii indirecte asupra agentului patogen producător al abcesului cerebral. Frecvent la originea acestora se află germeni aerobi din familia *Streptococus* ca şi germeni enterici. În abcesele cerebrale secundare traumatismelor cel mai frecvent germen implicat este stafilococul, şi rareori, poate fi prezent, *Clostridium*. În multe cazuri, abcesul este produs de mai mulţi germeni. Rar implicaţi în producerea acestui gen de infecţii sunt *Actinomyces* şi *Nocardia*. Abcesele tuberculoase sunt rare în Statele Unite, dar frecvent în ţările subdezvoltate.

Localizarea unui abces cerebral depinde în mare măsură de sursa de infecţie. Astfel, cele care îşi au originea în urechea medie se dezvoltă în general în lobul temporal sau cerebel; cele cu origine în sinusurile paranazale ocupă lobul frontal, iar cele secundare traumatismelor penetrante se dezvoltă în vecinătatea acestora. Abcesele produse pe cale hematogenă pot să afecteze orice parte a creierului, deşi în cele mai multe dintre cazuri se dezvoltă în teritoriul arterei cerebrale medii.

Marea majoritate a abceselor determină un tablou clinic similar unei tumori cerebrale, dar cu o dezvoltare mai rapidă. Este mai puţin obişnuit un tablou clinic marcat de febră, durere localizată la nivelul craniului sau leucocitoză. Cel mai adesea pacienţii prezintă cefalee, semne de hipertensiune intracraniană şi semne de focar neurologic – funcţie de localizarea procesului patologic. Frecvent la tabloul clinic se asociază crize epileptice focale sau generalizate. În mod excepţional debutul este brusc, asemănător cu al unui accident vascular cerebral.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se referă la tumori cerebrale şi mai puţin la accident vascular cerebral. Existenţa unui abces cerebral trebuie suspectată în cazul pacienţilor care prezintă una dintre stările predispozante (depresie imunitară, maladie cardiacă cianogenă, şunturi arteriovenoase pulmonare) sau în condiţiile în care în antecedentele apropiate a existat o infecţie sistemică bacteriană. Un istoric de secreţie otică sau chiar otită medie confirmată, mai ales când semnele şi simptomele orientează către o leziune de lob temporal sau

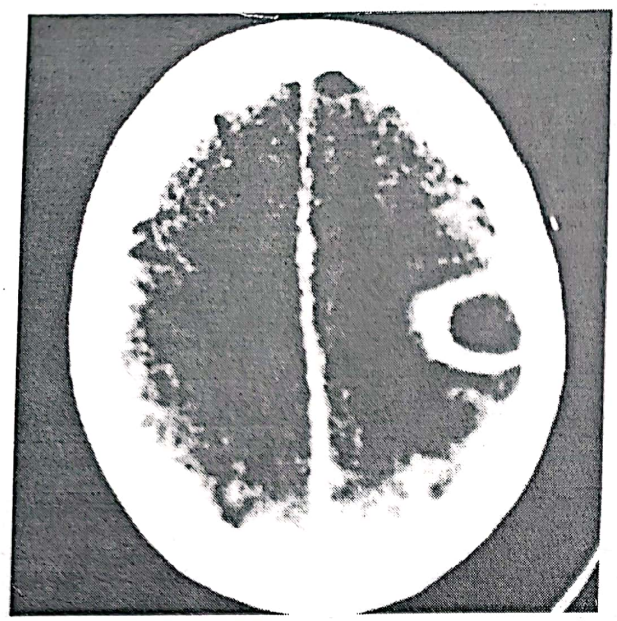


Figura 121-1

Tomografie computerizată ce prezintă un abces cerebral. Este cazul unei femei ce se prezintă la medic după o criză epileptică focală urmată de cefalee şi deficit motor al membrului superior. Precizează că, în urmă cu câteva săptămâni, a urmat un tratament stomatologic. Examenul CT relevă o imagine de hiperdensitate inelară înconjurată de edem , care nu poate fi diferențiată de o tumoră. Explorarea neurochirurgicală a confirmat existența unui abces incapsulat.

cerebel, trebuie să atragă atenţia asupra unui probabil abces cerebral. Existenţa febrei şi a leucocitozei (chiar dacă nu este frecventă) susţine diagnosticul de abces. Puncţia lombară nu trebuie efectuată datorită riscului de hernie cerebrală. Diagnosticul imagistic este util dar nu totdeauna specific. Caracteristic pentru prezenţa abcesului este o imagine hipodensă înconjurată de un inel hiperdens CT. Astfel de imagini pot fi confundate cu tumorile cerebrale primare sau metastatice, sau cu infarctele cerebrale recente. Un inel hiperdens rotund, ovalar, regulat, bine conturat, sugerează însă mai degrabă un abces cerebral, pe când un contrast (hiperdens), slab, neregulat, este mai specific unei tumori cerebrale (fig.121-1). În anumite situaţii precizarea diagnosticului necesită explorare chirurgicală.

TRATAMENT. Tehnicile imagistice au revoluţionat diagnosticul şi tratamentul abceselor cerebrale, deoarece permit un diagnostic precoce şi iniţierea unui tratament antibiotic înainte de formarea abcesului localizat şi dezvoltarea acestuia ca un proces înlocuitor de spaţiu. Pentru abcesele mai mici sau egale cu 3 cm este suficient un tratament antibiotic, a cărui alegere depinde de agentul patogen suspectat. Dacă agentul cauzator este necunoscut, se consideră eficientă o combinaţie de penicilină şi metronidazol, în doze mari, pe o durată de aproximativ 6 săptămâni. Evaluarea eficienţei tratamentului antibiotic sau a oportunităţii unei intervenţii neurochirurgicale este decisă de controalele imagistice CT repetate. Chiar şi după ce s-a produs ameliorarea clinică semnificativă, aspectul CT de contrast inelar poate persista timp de mai multe săptămâni fără a semnifica persistenţa unui proces infecţios activ. Abcesele de mari dimensiuni, eşecul terapiei antibiotice sau prezenţa unui diagnostic incert reprezintă indicaţii de explorare şi terapie chirurgicală, iar pentru leziunile inaccesibile ca localizare practicându-se biopsia şi drenajul prin tehnici stereotaxice. În marea majoritate a cazurilor însă, dacă diagnosticul a fost precoce, iar tratamentul antimicrobian eficient, încă din stadiul de encefalită focală, abordul chirurgical nu este necesar, iar recuperarea se face fără sechele cu excepţia unei predispoziţii la crize epileptice care poate fi controlată prin anticonvulsivante. În această abordare mortalitatea prin abces cerebral a fost redusă la aproximativ 54% din cazuri.

Tromboflebite ale venelor corticale şi sinusurilor venoase

Infecţii ale sistemului nervos central pot determina tromboflebite cu ocluzie secundară a sinusurilor durale. Cea mai frecventă localizare a ocluziei infecţioase este la nivelul sinusului lateral (ca şi complicaţie a otitei medii acute sau cronice), sinusului cavernos (ca şi complicaţie a unei infecţii orbitale sau de sinusuri paranazale) şi sinusului sagital superior, a cărui ocluzie se produce prin extensia directă a trombusului infectat de la primele două localizări. Venele corticale pot fi afectate fie prin contact direct cu o infecţie localizată în spaţiile epidural sau subdural, fie prin extensia unui tromb de la nivelul sinusurilor.

Semnele *ocluziei sinusului lateral* depind de viteza de producere a ocluziei şi de importanţa acestui sinus în drenajul cerebral. Deoarece cele două sinusuri laterale sunt de obicei de dimensiuni diferite, o ocluzie lentă dezvoltată în cel de dimensiuni mai mici poate să nu producă nici o manifestare clinică. Ocluzia sinusului lateral dominant este adesea anunţată de prezenţa cefaleei şi edemului papilar. Semnele focale sunt absente , de regulă, excepţie făcând situaţia în care ocluzia se extinde şi afectează vena jugulară determinând durere, edem şi cordon venos palpabil în regiunea cervicală laterală. Dacă ocluzia se extinde către sinusul pietros inferior, se produce o afectare a nervilor cranieni V (trigemen) şi VI (abducens) cu realizarea unui sindrom Gradenigo, iar dacă ocluzia se extinde spre gaura jugulară, tabloul clinic este dominat de disartrie, disfagie şi deficit motor în teritoriul nervului spinal, prin afectarea nervilor cranieni IX, X, XI – sindromul de gaură jugulară sau gaură ruptă posterioară.

Ocluzia sinusului cavernos produce un tabloul clinic complex şi este de obicei rezultatul unei infecţii stafilococice a tegumentelor feţei sau sinusurilor din vecinătate. Tabloul clinic debutează cu febră, cefalee, greaţă, vărsături şi crize epileptice. La ochiul ipsilateral se constată ptoză palpebrală, chemosis şi oftalmoplegie, precum şi hipoestezie în teritoriul ramurei oftalmice a nervului trigemen, toate acestea datorându-se afectării nervilor cranieni III, IV ,V şi VI în traiectul lor prin sinusul cavernos. Tardiv, se poate constata dezvoltarea unui edem papilar.

Ocluzia de sinus sagital se caracterizează prin cefalee şi, adesea, edem papilar. Dacă debutul este acut şi implică teritoriul posterior de distribuţie al sinusului, tabloul clinic este dominat de dezvoltarea unui infarct hemoragic bilateral, adesea producând hemipareză bilaterală predominant crurală,

Figura 121-2

Angiografie venoasă digitală, imagine de profil stâng a unui pacient cu ocluzie de sinus sagital. Metoda este, în general, mai eficientă în evidenţierea sistemului venos cerebral, decât arteriografia, deoarece emisferul cerebral captează simultan substanţă de contrast. Pacientul prezintă o ocluzie a sinusului sagital posterior (săgeţi). Ocluzia infecţioasă a sinusului prezintă acelaşi aspect.

cu afectarea mai puţin exprimată a segmentului distal al membrului superior şi feţei.

Diagnosticul de ocluzie de sinus sau tromboflebită corticală trebuie suspicionat în cazul unui pacient cu un focar infecţios cranio-cervical, care dezvoltă semne de hipertensiune intracraniană, cu sau fără manifestări neurologice focale. Diagnosticul ocluziei de sinus poate fi uşor realizat prin metoda rezonanţei magnetice nucleare RMN care evidenţiază prezenţa trombusului sau prin angiografie intravenoasă digitală (figura 121-2); nici unul dintre teste nu poate să diferenţieze trombusul neinfectat de cel care asociază un proces infecţios.

Tromboflebitele de sinus sunt, de obicei, tratate eficient cu antibiotice. Uneori însă, în ciuda tratamentului, trombusul se extinde producând infarct cerebral întins şi chiar decesul pacientului. Studii recente confirmă că diagnosticul precoce, urmat de tratament anticoagulant, reduce semnificativ mortalitatea şi morbiditatea neurologică.

TABELUL 121-1 **Complicaţiile neurologice majore ale endocarditelor bacteriene***

Infarct cerebral
Microembolii multiple (encefalopatie difuză)
Semne şi simptome meningeale
Crize epileptice
Microabcese cerebrale
Tulburări de vedere
Neuropatie periferică sau de nervi cranieni
Anevrism micotic
Hemoragie subarahnoidiană (cu sau fără anevrism micotic identificabil)

* Infarctul cerebral sau encefalopatia embolică afectează aproximativ 1/3 din cazuri, în multe dintre acestea reprezentând primul semn.

Endocardita bacteriană

Embolismul diseminat asociat endocarditei bacteriene subacute afectează aproximativ ¼ până la $^1/_3$ dintre pacienţii cu această suferinţă (tabelul 121-1).Cea mai obişnuită manifestare clinică este aceea a unui accident vascular embolic caracterizat de debut brusc şi deficit motor focal. Embolii multiple, de mici dimensiuni, pot cauza confuzie, halucinaţii, letargie cu sau fără semne neurologice focale. Embolii infecţioşi localizaţi în vasele cerebrale pot induce formarea unor anevrisme (anevrisme micotice) localizate, de regulă, în segmentele distale ale arterelor cerebrale. Distribuţia diferă de cea a anevrismelor congenitale, care sunt localizate de obicei proximal. *Anevrismele micotice* se pot rupe şi pot determina hemoragii cerebrale sau subarahnoidiene severe. Literatura confirmă rezolvarea anevrismelor după tratament antibiotic adecvat, dar riscul ruperii acestora este atât de mare încât o dată ce sunt depistate este indicat tratament neurochirugical (clipare). Aşa cum a fost anterior menţionat, endocardita bacteriană acută sau subacută poate fi la originea dezvoltării unui abces cerebral.

Infecţiile meningo-medulare

Învelişul leptomeningeal spinal este afectat de acelaşi tip de procese infecţioase sau/şi inflamatorii ca şi cel de la nivel cerebral. Colecţiile purulente subdurale şi epidurale pot fi localizate la nivelul canalului medular. Tabloul clinic însă diferă de cel al proceselor similare intracraniene. Parenchimul medular dezvoltă rar abcese localizate. Infarctul cerebral sau encefalopatia embolică afectează aproximativ 1/3 din cazuri, în multe dintre acestea reprezentând primul semn. Calea de propagare a infecţiei la nivelul măduvei spinării, ca şi la nivel cerebral este mai ales hematogenă.

Abcesele spinale

Majoritatea abceselor spinale epidurale se dezvoltă la nivel cervical sau lombar, prin extensie de la un focar infecţios dintr-un corp vertebral din vecinătatea (osteomielită) sau de la nivelul ţesuturilor moi. Cel mai frecvent agent patogen implicat în producerea acestora este stafilococul auriu. Alte abcese se produc fie prin invazie hematogenă, fie prin extensie de la un focar infecţios paravertebral. În funcţie de virulenţa agentului patogen bacterian, semnele clinice se pot dezvolta mai lent sau mai rapid. În oricare dintre cazuri cel mai important simptom este durerea localizată cervical sau lombar. Aceasta este în general severă, iar în stadiile iniţiale, bine localizată. În vecinătatea procesului infecţios se constată prezenţa contracţiei musculare dureroase. Pe măsură ce suferinţa progresează, durerea capătă o distribuţie dermatomerică în teritoriul rădăcinilor învecinate şi afectate de procesul inflamator. Dacă în acest stadiu nu se iniţiază un tratament eficient, la tabloul clinic anterior descris de adaugă deficit motor progresiv şi tulburări de sensibilitate

(mielopatie) care se dezvoltă în teritoriul focarului infecțios și poate determina paraplegie în decurs de ore sau zile. Majoritatea pacienților cu abces epidural acut prezintă febră, stare toxică sau leucocitoză marcată. Aceste semne sunt mai puțin evidente în procesele cronice, dar viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei crescută. Examenul radiologic vertebral poate oferi informații privitor la procesul patologic abia după câteva săptămâni de la debutul tabloului clinic. RMN spinal poate detecta leziunea epidurală și este examenul de electie pentru diagnostic. Dacă investigația RMN nu este accesibilă, se poate recurge la examen CT care este aproape la fel de relevant. Explorarea percutană a abcesului face posibil un diagnostic bacteriologic. Dacă tehnicile imagistice spinale nu sunt accesibile, diagnosticul poate fi complet utilizând mielografia. LCR-ul obținut în primul timp al mielografiei este caracterizat de: pleiocitoză (până la câteva sute de leucocite), proteinorahie crescută și glicorahie normală; în mod excepțional se poate depista și cultiva germenul incriminat. În procesele cronice pleiocitoza poate fi absentă.

Abcesul subdural spinal este de obicei produs de stafilococul auriu și adesea este asociat cu meningita și infarctul medular, altfel prezentând însă semne clinice similare abcesului epidural. Atât diagnosticul cât și abordarea terapeutică sunt similare cu cele ale abcesului epidural.

Atât în cazul abcesului epidural cât și al celui subdural tratamentul antibiotic trebuie instituit imediat ce diagnosticul este suspectat. În trecut, cel mai eficient tratament era considerat drenajul chirurgical. Recent, datorită posibilității de diagnosticare precoce prin metode imagistice, s-a constatat eficiența tratamentului antibiotic în stadiile inițiale. Dacă însă tabloul clinic este dominat de semnele de compresie medulară sau radiculară, atunci terapia implică tehnici de decompresie chirurgicală. Evoluția este satisfăcătoare, mai ales la pacienții care la debutul tratamentului nu au prezentat deficit motor.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Abcesul spinal acut sau subacut trebuie diferențiat de o *mielită transversă acută sau subacută* și de un *hematom spinal epidural sau subdural* (o suferință care apare de obicei la pacienți cu tulburări de coagulare).

TABELUL 121-2 Infecțiile sistemului nervos provocate de virusuri lente

Manifestare	*Virusul/agentul*	*Clasificarea*
SIDA (vezi cap. 108)	Virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1)	Retrovirus (ARN)
Mielopatie asociată HTLV-1 (HAM); parapareză spastică tropicală	Virusul limfotropic T uman tip 1 (HTLV-1)	Retrovirus (ARN)
Leucoencefalopatie multifocală progresivă	JC virus	Papovavirus (AND)
Panencefalită sclerozantă subacută	Virsul rujeolic	Paramixovirus (ARN)
Panencefalită progresivă rubeolică	Virus rubeolic	Togavirus (ARN)
Maladia Jacob-Creutzfeld, boala kuru, sindromul Gerstmann-Straussler	Denaturarea proteinelor normale	Transmisie ereditară infecțioasă, sporadică

SIDA = Sindromul imunodeficienței umane dobândite

Abcesul spinal cronic trebuie diferențiat de o tumoră. În suferințele acute diagnosticul clinic este susținut de febră, stare toxică și un istoric de infecție anterioară, iar examenul CT sau mielografia poate evidenția leziunea extradurală. În mielopatia acută transversă, mielografia este fie normală, fie evidențiază un edem al măduvei spinării. Mai dificil este diagnosticul diferențial dintre o tumoră și un abces cronic. Ambele entități patologice pot produce modificări radiologice la nivelul corpurilor vertebrale. Procesul infalamtor afectează mai frecvent două corpuri vertebrale alăturate și discul intervertebral dintre ele, în timp ce procesele tumorale sunt de regulă localizate la nivelul unui singur corp vertebral. Dacă diagnosticul este neclar, se impune biopsie de corp vertebral sau decompresie a spațiului epidural pentru precizarea acestuia. *Neurosifilisul* și *tuberculoza* sistemului nervos sunt prezentate în capitolul 97.

INFECȚIILE SISTEMULUI NERVOS PRODUSE DE VIRUSURI LENTE

Termenul de infecție cu virus lent caracterizează un grup de boli transmisibile în care se evidențiază o perioadă de latență lungă între momentul primei inoculări și dezvoltarea ulterioară a bolii. Mai multe astfel de infecții, nu toate fiind atribuite unor virusuri adevărate, pot afecta cu predominanță sistemul nervos uman (Tabel 121-2). Două retrovirusuri, virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) și virusul limfotropic T uman tip 1 (HTLV-1), afectează sistemul nervos al persoanelor aparent sănătoase și exprimarea clinică poate apare după o latență de luni sau ani de la infecție. Prezentarea HIV-1 și tabloului clinic determinat de el poate fi găsită în capitolul 108. Recent, HTLV-1 a fost identificat ca fiind la originea paraliziei spastice tropicale și a unei mielopatii ce apare în regiunea Kyushu din Japonia și numită HTLV-1/HAM . Acest virus a fost de asemenea implicat în leucemia sau limfomul acut cu celule T. Suferința neurologică este prevalentă în regiunile tropicale și subtropicale ale globului și este întâlnită în Statele Unite la emigranții din Caraibe și negrii din regiunile sud-estice. HTLV-1 poate fi transmis pe cale sexuală, prin laptele matern sau prin transfuzii. Vârsta de debut este între 35-45 de ani cu un tablou clinic insidios și progresiune lentă a paraparezei spastice, urmată de pierderea controlului sfincterian pentru urină și fecale. Uneori se întâlnește și o afectare a nervilor cranieni sau periferici. Diagnosticul se realizează prin identificarea fie a virusului, fie a nivelului crescut de anticorpi sintetizați și a benzilor oligoclonale în LCR. Tratamentul se bazează pe metode de imunosupresie, dar care aduc o ameliorare modestă a tabloului clinic.

Panencefalita sclerozantă subacută produsă de virusul rujeolic, ca și o formă oarecum similară de panencefalită progresivă produsă de virusul rubeolei, sunt suferințe cerebrale severe determinate de o replicare virală defectuoasă și persistentă. Ambele forme determină decesul copiilor, iar debutul suferinței se situează la mai multe luni sau ani după infecția virală inițială (rujeolă sau rubeolă) evoluția fiind lentă și insidioasă. Vaccinarea antirubeolică și antirujeolică au permis eradicarea acestor afecțiuni în Statele Unite.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este determinată de infecția cerebrală produsă de papovavirus, JC

virus. Afecţiunea este rară şi apare mai ales la pacienţii imunodeprimaţi (SIDA sau alte tulburări imunitare care afectează limfocitele T sau răspunsul imun mediat de macrofage). Debutul este insidios şi gradat, având ca substrat anatomo-patologic o demielinizare cerebrală progresivă ce determină clinic suferinţe senzitive şi motorii majore. Aspectul RMN este caracteristic – acela de afectare a substanţei albe. Ocazional, s-au observat remisiuni spontane, dar până în prezent nu există un tratament eficient.

Maladia Jacob-Creutzfeld este o formă rară de demenţă rapid progresivă transmisibilă a vârstei medii, caracterizată prin tulburări cognitive şi de memorie, semne de deficit motor piramidal, ataxie şi mioclonii. Boala este asemănătoare sau identică cu kuru, o afecţiune descoperită la membrii unui trib de canibali din Noua Guinee, în urmă cu 40 de ani, care pare să fie transmisă prin ingestia creierului animalelor infectate, cu câţiva ani înainte de debutul clinic al suferinţei. Maladia a fost transmisă atât la animale, cât şi la oameni, prin utilizarea succesivă a electrozilor intracerebrali, prin transplanturile de cornee, precum şi prin utilizarea extractelor umane de hormoni hipofizari de creştere, utilizaţi în tratamentul substitutiv la copii. O entitate clinică şi patologică aproape identică este o boală ereditară, autosomal dominantă, numită *sindromul Gerstmann-Strassler-Schinker (GSS)* sau forma ereditară de Jacob-Creutzfeld. Atât forma ereditară, cât şi forma sporadică de boală, se datorează apariţiei unei proteine prionice anormale codificată genetic la nivelul cromozomului 20. Se presupune că agentul transmisibil uman, care este identic cu cel care determină transmisia la animale a unei boli specifice oilor (scabie) şi determină denaturarea proteinei *prionice* normale. Agentul care suferă un proces de replicare poate produce suferinţă fatală a celulelor din sistemul nervos. Mai multe alele ale proteinei prionice au fost descoperite în sindromul GSS ereditar. Nu există un tratament pentru maladia Jacob-Creutzfeld, aproape toţi pacienţii afectaţi decedează în 6 până la 18 luni de la debutul bolii. Riscurile de transmisie la personalul sanitar care îngrijeşte astfel de pacienţi este extrem de mic sau absent.

TABELUL 121-3 Bolile demielinizante

A. De cauză necunoscută
1. Scleroza multiplă
2. Maladia Devic
3. Nevrita optică
4. Mielopatia acută transversă

B. Boli infecţioase
1. Encefalomielita acută diseminată
2. Leucoencefalopatia acută hemoragică

C. Infecţii virale
1. Mielopatia asociată infecţiei cu HTLV-1
2. Leucoencefalopatia multifocală progresivă
3. Panencefalita sclerozantă subacută

D. Maladii nutriţionale
1. Boli sistemice combinate (deficienţe de vitamina B12)
2. Demielinizare de corp calos (boala Marchiafava-Bignami)
3. Mielinoliza pontină centrală

E. Sechele ischemice post anoxice
1. Demielinizarea cerebrală postanoxică tardivă
2. Encefalopatia ischemică subcorticală progresivă

TABELUL 121-4 Simptome şi semne ale sclerozei multiple prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenţei

Simptome
- Scădere de acuitate vizuală unilaterală
- Diplopie
- Parestezii
- Ataxie sau necoordonare
- Vertij
- Astenie
- Scădere de forţă musculară
- Tulburări oculare în special oftalmoplegie internucleară
- Tulburări urinare
- Dizartrie sau alte tulburări de limbaj
- Tulburări psihice

Semne
- Nevrită optică
- Oftalmoplegie nucleară
- Nistagmus
- Spasticitate sau hiperreflexie
- Semnul Babinski
- Reflexe cutanate abdominale abolite
- Dismetrie sau tremor de acţiune
- Afectare a sensibilităţii, de tip central
- Labilitate psihică

BOLI DEMIELINIZANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ŞI ALTE SUFERINŢE INFLAMATORII DE CAUZĂ PROBABIL IMUNĂ

Boli demielinizante

Bolile care determină o demielinizare a sistemului nervos central sunt prezentate în Tabelul 121-3. Cele care au la bază o suferinţă imună sunt prezentate în acest capitol. Celelalte, care afectează în principal adulţii, sunt descrise ulterior în text.

Există mai multe boli care se datorează unei tulburări a mecanismelor imune ce determină disfuncţii nervoase centrale prin leziuni ale tecii de mielină. Acestea par să-şi aibă originea în afectarea iniţială a oligodendrocitelor, care sunt responsabile de producerea şi conservarea tecii de mielină. Suferinţele acute ale acestor procese demielinizante implică acţiunea limfocitelor şi macrofagelor. Producerea de IgG la nivelul sistemului nervos central se reflectă într-un nivel crescut al procentului de IgG în LCR raportat la IgG în ser. În formele severe procesul patologic se extinde şi la alte structuri în afara mielinei, în focarul lezional, afectând atât axonii cât şi celulele astrocitare.

Scleroza multiplă (SM)

Această afecţiune este cea mai frecventă dintre bolile demielinizante ale sistemului nervos cu substrat imun. Este mai frecventă la femei şi, de obicei, primele simptome apar între 20 şi 40 de ani. Forma cea mai comună este caracterizată prin disfuncţii neurologice cu remisiuni şi exacerbări care afectează diverse arii ale sistemului nervos central pe parcursul a mai mulţi ani (leziuni diseminate în

timp şi spaţiu). În mod obişnuit debutul se produce la o persoană care, în stare de sănătate aparentă, prezintă o scădere de acuitate vizuală unilaterală, vertij, ataxie, parestezii, tulburări sfincteriene, diplopie, disartrie, deficit motor cu evoluţie acută sau subacută (Tabel 121-4). Simptomele sunt rezultatul unui focar de demielinizare cu substrat inflamator (care ulterior va forma o cicatrice caracterizată ca şi "placă") în substanţa albă cerebrală (mai frecvent periventricular), în trunchiul cerebral sau în măduva spinării. Demielinizarea va determina o încetinire sau chiar o blocare a conducerii influxului nervos, aceasta având drept expresie deficitul neurologic. Simptomele sunt în general de intensitate moderată, persistente pe durata câtorva zile sau săptămâni şi, cel mai adesea, complet remise. După un interval de timp asimptomatic (interval liber) apar noi simptome. Deşi există o rată individuală de frecvenţă a puseelor, frecvenţa medie a exacerbărilor este de aproximativ una pe an. Există, însă, şi pacienţi la care evoluţia clinică este caracterizată de o disfuncţie neurologică progresivă, care de obicei îmbracă forma unei mielopatii lent progresive caracterizată prin spasticitate şi ataxie, predominantă la membrele inferioare. În alte cazuri expresia clinică a bolii se rezumă la unul sau două pusee în cursul întregii vieţi. Oricum, în medie, aproximativ 60% din pacienţii cu scleroză multiplă îşi păstrează capacitatea funcţională 10 ani după primul puseu, iar 25-30% timp de 30 de ani sau mai mult de la primul puseu. Statistic, boala nu determină o scădere marcată a duratei de viaţă, deşi anumiţi pacienţi de vârstă medie, sever invalidaţi, mor prematur în urma complicaţiilor bolii.

ETIOLOGIE. Etiologia sclerozei multiple este necunoscută, deşi mai multe dovezi pledează pentru importanţa factorilor imunologici şi genetici. Boala are frecvenţa cea mai mare în regiunile temperate (nordice sau sudice) şi mult mai puţin frecvente în regiunile ecuatoriale. Copiii care emigrează din regiunile tropicale în regiunile temperate sunt supuşi unei creşteri a susceptibilităţii de a dezvolta scleroză multiplă, dar şi situaţia inversă este adevărată. Cercetările pledează pentru implicarea unei infecţii contactate în copilărie (un virus lent sau retrovirus). Tulburarea imunologică este sugerată nu numai de infiltratul inflamator vizualizat în spaţiile perivasculare de la nivelul plăcilor de demielinizare, dar şi de

TABELUL 121-5 Criterii de diagnostic pentru scleroza multiplă

Scleroză multiplă clinic definită: confirmarea prin istoric, examinarea neurologică, sau ambele, a cel puţin două pusee distincte, separate în timp de interval liber, şi a căror manifestare reprezintă mărturia unor disfuncţii neurologice ale unor arii diferite de substanţa albă centrală. Investigaţii paraclinice sugestive în susţinerea diagnosticului: potenţiale evocate vizuale modificate, rezonanţă magnetică nucleară ce evidenţiază leziuni ale substanţei albe, benzi oligoclonale la examenul electroforetic al LCR.

Scleroză multiplă clinic probabilă: două pusee distincte, clinic obiectivate , de disfuncţie neurologică având ca substrat arii diferite ale substanţei albe de la nivelul sistemului nervos central, în antecedente, şi tabloul clinic al unei disfuncţii neurologice a substanţei albe sau un rezultat patologic la una dintre investigaţiile anterior expuse.

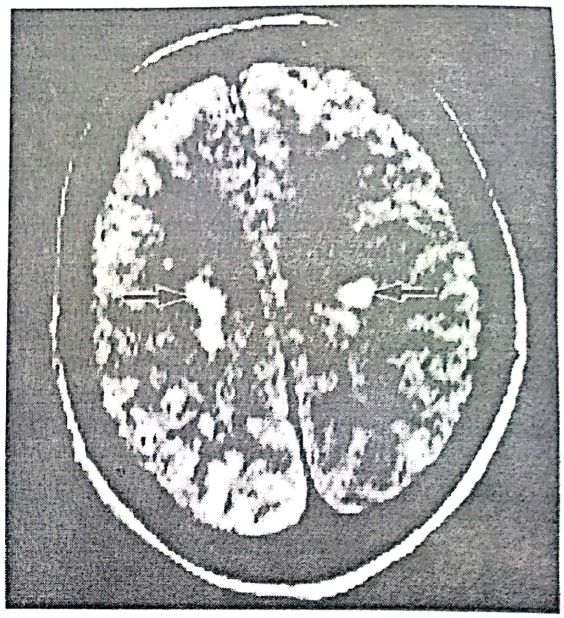


Figura 121-3
Imagine RMN a unui pacient cu scleroză multiplă. Se observă prezenţa mai multor leziuni ale substanţei albe (săgeţi) mai ales în ariile periventriculare, care susţin diagnosticul de scleroză multiplă la un pacient cu istoric şi examen clinic sugestive pentru aceasta.

scăderea titrului de limfocite T supresoare în serul pacienţilor, în perioada premergătoare unui puseu acut. O encefalomielită asemănătoare celei din scleroza multiplă a fost produsă prin injectare de antigen mielinic la animalele de experiment. Se pare că există şi o predispoziţie genetică în a dezvolta boala, sugerată de faptul că antigenul de histocompatibilitate DW 2 se găseşte la aproximativ 65% din bolnavii cu scleroză multiplă, comparativ cu 15% în lotul de control şi de faptul că predispoziţia în a dezvolta boala este mai mare la gemenii monozigoţi. Boala este mai puţin întâlnită la asiaticii şi negrii africani, chiar şi la cei născuţi în Statele Unite.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul presupune identificarea, la pacienţi cu vârstă între 20-40 de ani, a unor semne clinice corespondente unor leziuni care afectează substanţa albă din mai multe segmente ale sistemului nervos central, şi care se manifestă sub formă de pusee repetate cu interval liber de cel puţin 2 luni (Tabel 121-5). Când tabloul clinic nu este edificator, investigaţiile pun în evidenţă disfuncţii imune la nivelul sistemului nervos sau aspecte imagistice de leziuni ale substanţei albe centrale.

Criteriile de diagnostic clinic implică pusee recurente de deficit neurologic (de exemplu: diplopie în primul an, tulburări de sensibilitate în al treilea an, micţiuni imperioase în al cincilea an) despărţite de interval liber – de aparentă stare de sănătate. Susupiciunea de scleroză multiplă se aplică persoanelor tinere care, în absenţa evidenţei altor boli, prezintă episoade de disfuncţie nervoasă centrală izolate (nevrită optică, oftalmoplegie internucleară).

Există anumite simptome care sugerează cu mai multă "greutate" diagnosticul de scleroză multiplă. În această categorie sunt incluse oftalmoplegie internucleară bilaterală, semnul Lhermitte (senzaţie de şoc electric care iradiază în

extremităţi, produsă de flexia capului) ca şi exacerbarea manifestărilor neurologice în contextul unei boli acute febrile.

Investigaţiile paraclinice sunt utile în completarea diagnosticului dar nu au valoare definitorie. Majoritatea pacienţilor prezintă un titru crescut de gamma globuline în LCR, ca şi prezenţa unor benzi discrete (oligoclonale), în regiunea gamma, depistate prin metoda electroforezei în gel de agar sau poliacrilamid. Aceste benzi oligoclonale multiple (două sau mai multe) reprezintă un argument important în diagnosticul sclerozei multiple la bolnavii cu un tablou clinic sugestiv, deşi există şi alte boli inflamatorii ale sistemului nervos care pot produce acest tip de benzi. Potenţialele evocate vizuale, auditive sau somestezice pot să evidenţieze leziuni subclinice în cazurile de diagnostic imprecis. Cea mai utilă metodă paraclinică în sprijinul diagnosticului de scleroză multiplă este examinarea prin rezonanţă magnetică nucleară, care pune în evidenţă leziunile cicatriceale ale substanţei albe de la nivelul encefalului sau măduvei spinării (Figura 121-3). Examenul CT oferă informaţii mai puţin edificatoare pentru diagnostic.

Diagnosticul precoce poate fi dificil în anumite cazuri, mai ales în absenţa unui istoric de pusee repetate sau când aspectul LCR sau al imaginilor RMN nu sunt caracteristice. Adesea primele simptome sunt de tip senzitiv senzorial şi au un aspect bizar, dificil de asociat unei distribuţii anatomice, putând crea confuzia cu o tulburare psihică. Alteori semnele pot fi severe şi, aparent monofocale, ceea ce duce la un diagnostic iniţial de tumoră la nivelul encefalului sau măduvei spinării, sau chiar de boală vasculară. În egală măsură diagnosticul este dificil în cazul unor leziuni mici la nivelul trunchiului cerebral. Aceste leziuni sugerează o afectare a nervilor cranieni, căilor lungi senzitive sau motorii, cerebeloase. Pentru a dovedi caracterul diseminat, specific sclerozei multiple, al tulburărilor – la un pacient cu semne de leziune la nivelul trunchiului cerebral – trebuie obiectivate şi alte disfuncţii la nivelul structurilor sistemului nervos central (de exemplu: nevrită optică, deficite de câmp vizual, semne specifice de afectare a măduvei spinării). În diagnostic, de o mare utilitate este răspunsul evocat vizual, deoarece afectarea nervului optic este frecventă în scleroza multiplă, conducând la disfuncţii vizuale chiar fără exprimare clinică. În cazul pacienţilor cu semne şi simptome recurente de suferinţă a trunchiului cerebral este dificil de făcut diagnosticul diferenţial între scleroza multiplă – forma în pusee şi malformaţiile arteriovenoase de mici dimensiuni, situate la nivel pontin sau bulbar, care pot produce manifestări recurente prin mici sângerări repetate. Diagnosticul este de obicei precizat prin examinare RMN.

TRATAMENT. Tratamentul se adresează semnelor şi simptomelor ce constituie puseul, dar nu şi bolii. Mulţi specialişti susţin că ameliorarea manifestărilor din cadrul puseului se realizează mai rapid dacă se administrează o cură scurtă de corticosteroizi. Nu există însă mărturia că un astfel de tratament ar avea un beneficiu pe termen lung. Tratamentul imunomodulator cu interferon beta s-a dovedit eficient în sensul reducerii frecvenţei puseelor clinice ale sclerozei multiple. Acest preparat reduce, de asemeni, rata apariţiei leziunilor demielinizante la nivel cerebral, obiectivate prin examene repetate RMN. Au fost încercate – ca tratament şi alte imunosupresive dar fără a-şi dovedi utilitatea în terapia pe termen lung. Pacienţii cu deficite neurologice severe sechelare, cum ar fi spasticitatea marcată şi disfuncţiile sfincteriene (Tabel 121-4) necesită îngrijire în centre multidisciplinare prin aplicarea unor măsuri de terapie fizicală, psihoterapie, metode de terapie suportivă. De mare importanţă este susţinerea şi tratamentul adresat disfuncţiilor psihice, anxietate sau depresie, manifeste fie reactive, fie ca însăşi manifestare clinică a bolii.

Enecefalomielita acută diseminată (EAD)

EAD este o suferinţă inflamatorie demielinizantă, monofazică, care apare secundar unei infecţii virale sau ca şi complicaţie a unei vaccinări. În general, se produc leziuni multifocale cu semne corespondente encefalice sau spinale dar există şi situaţii în care tabloul clinic este exprimarea unei singure leziuni, mai ales de nerv optic (neuropatie optică acută) sau spinală (mielopatie transversă acută). Atunci când EAD apare în contextul unei infecţii virale, aceasta de obicei precede cu 6-10 zile apariţia semnelor şi simptomelor neurologice. Când este secundară unei vaccinări se produce la un interval de 10-21 de zile după injectare. Există însă şi situaţii în care un sindrom similar EAD apare în absenţa unui eveniment premergător identificabil. Patogenia bolii constă într-o agresiune imună de tip antigen-anticorp în care antigenul este reprezentat fie de virusul infectant, fie de componenţa proteică a vaccinului administrat, rezultatul agresiunii fiind leziunea demielinizantă. Clinic, EAD se manifestă prin cefalee, febră şi semne neurologice multifocale. Cazurile mai severe dezvoltă delir, stupor sau comă. Crizele epileptice sunt destul de frecvente. LCR se caracterizează prin pleiocitoză (20-200 de limfocite/mm^3) şi de obicei un nivel crescut de gamma globuline. Proteinorahia poate fi uşor crescută dar glicorahia este de obicei normală. Uneori poate fi identificată, în LCR, proteina bazică mielinică. Electroencefalograma arată o suferinţă difuză obiectivată printr-un traseu lent generalizat, fără să aibă însă aspectul unor focare lente sau de vârf-undă caracteristice encefalitelor cu virus herpes simplex.

EAD produce manifestări clinice şi modificări ale LCR similare encefalitelor virale acute şi cu greu poate fi deosebită de această entitate numai pe baza examenului clinic. Pe de altă parte, nici una dintre suferinţe (EAD sau encefalita virală acută) nu are un tratament curativ definit, motiv pentru care diagnosticul diferenţial nu are implicaţii vitale. În ciuda faptului că mecanismul patogenic nu este imun, nu s-a dovedit eficienţa nici a corticosteroizilor, nici a altor agenţi imunosupresori în tratamentul EAD.

Leucoencefalita hemoragică acută este o formă clinică rară, cu sfârşit fatal, a encefalomielitei acute. Debutul este de obicei după o infecţie a căilor respiratorii superioare şi se caracterizează prin cefalee severă, crize epileptice şi instalare progresivă, rapidă, a tulburării de conştienţă până la comă. Decesul se produce în decurs de câteva zile. Examenul LCR arată o creştere a celularităţii, cu predominanţa leucocitelor polimorfonucleare şi mai puţin a limfocitelor. Examenul anatomopatologic, efectuat la necropsie, relevă edem cerebral cu hemoragii bilaterale asimetrice în substanţa albă. Boala nu are un tratament eficient.

Mielopatia acută transversă

Mielopatia acută transversă este un sindrom clinic caracterizat printr-o disfuncție spinală cu caracter ascendent sau transvers și debut brusc, localizată de obicei la nivel cervical inferior, toracal superior sau mediu. Debutul este de obicei brusc, cu durere intensă cervico-dorsală și uneori cu febră și stare generală modificată. În decurs de 12-24 ore se instalează deficit motor și parestezii la nivelul membrelor inferioare, uneori și cu durere radiculară corespondentă la nivelul membrelor inferioare, uneori și cu durere radiculară corespondentă nivelului superior al leziunii medulare. Uneori debutul este fără durere. În cazurile mai severe, sub nivelul leziunii se instalează paralizie completă, pierderea totală a sensibilității și a controlului sfincterian. În formele moderate tulburarea de sensibilitate este parțială și asociază semne de suferință a tractului corticospinal bilateral sau un sindrom de hemisecțiune medulară de tip Brown-Sequard. La o mică parte dintre cazuri, semnele au un caracter ascendent în decurs de câteva ore până la două săptămâni, și ating un nivel stabil de obicei în regiunea toracală superioară. S-au întâlnit, ocazional, și recurențe după un interval mare de timp.

Aproape o jumătate dintre pacienți identifică în antecedentele recente o infecție moderată (de obicei a căilor respiratorii superioare) sau o vaccinare, astfel încât mielopatia poate fi interpretată ca un răspuns imun tardiv. În cazuri excepționale suferința a fost asociată unui neoplasm încă nediagnosticat.

Examenul LCR relevă o moderată creștere a celularității (50-100 de leucocite) și a proteinorahiei. Problema diagnosticului diferențial constă în a delimita mielopatia acută transversă de o suferință infecțioasă meningeală cu afectare secundară spinală. Atât istoricul cât și tabloul clinic al mielopatiei transverse pot mima dezvoltarea unei colecții infecțioase epidurale sau subdurale, precum și existența unei malformații arteriovenoase. Diagnosticul este precizat prin examenul RMN al regiunii spinale suspectate. Dacă examenul RMN nu este accesibil, se poate utiliza mielografia pentru a exclude o posibilă cauză infecțioasă sau hemoragică. Uneori pacienții cu mielopatie acută transversă pot să prezinte un edem important al segmentului spinal afectat, ceea ce produce imagine de bloc complet pe mielografie, situație care trebuie atent diferențiată de un stop mielografic produs de un proces epidural sau subdural.
Nu există nici un tratament eficient al acestei suferințe, dar aproximativ 1/3 dintre pacienți prezintă remisiune spontană.

Alte boli demielinizante

Maladia Devic (neuromielita optică) este un sindrom caracterizat prin mielopatie transversă și nevrită optică, de obicei bilaterală. Cele două semne apar de obicei la un interval de câteva zile până la câteva săptămâni unul față de celălalt. Boala este considerată a fi o variantă a sclerozei multiple, dar de multe ori necroza medulară este mult mai intensă decât cea întâlnită în leziunile demielinizante specifice sclerozei multiple.

Nevrita optică acută poate apare fie ca un prim semn al sclerozei multiple, fie ca o manifestare neurologică de sine stătătoare.

Sindromul Reye

Sindromul Reye este considerat o encefalopatie postinfecțioasă secundară unor infecții virale cu virus gripal (tip A sau B) sau varicelic. Boala afectează mult mai frecvent copiii decât adulții. Ingestia de aspirină a fost consemnată ca factor de risc în producerea sindromului Reye. Substratul patogenic îl reprezintă o afectare a activității enzimatice mitocondriale la nivelul ficatului și creierului, conducând la hiperamoniemie serică, acidoză lactică și creșterea nivelului de acizi grași liberi. Debutul suferinței este de obicei nespecific, constând în cefalee, vărsături repetate, letargie și afectarea stării de conștiență cu stupor și evoluție rapidă spre comă. Diagnosticul este confirmat de nivelul foarte crescut al enzimelor hepatice în ser, dar fără creșterea concomitentă a bilirubinei, și valori semnificativ crescute ale nivelului de amoniu arterial. LCR nu este modificat specific. Mortalitatea este mare la pacienții comatoși, la care, la autopsie, se confirmă existența anormalităților mitocondriale atât în ficat cât și în creier. Terapia adresată hipertensiunii intracraniene prin utilizarea agenților hiperosmolari la care se adaugă tratamentul de corecție a hipoglicemiei și a altor tulburări electrolitice permit o oarecare ameliorare și recuperare într-un număr de cazuri.

BIBLIOGRAFIE

Autel JP: Multiple sclerosis. Neurolog Clin 1995; 13:1-23.
Del-Curling O Jr, Gower DJ, Mc Whorter JM: Changing concepts in spinal epidural abscess. A report of 29 cases. Neurosurgery 1990; 27:185.
Leys D, Christians JL, Derambure PL, Hladley JP, Lesoin F, Rosseaux M, Jomin N, Petit H: Management of focal intracranial infections. Is medical treatement bettter than surgery? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53:472.
Newsom-Davis J: The Highlings Jackson Lecture: Autoimunity and the nervous system. J Roy Soc Med 1995; 88:639-643.
Prusiner SB, Hsiao KK: Human prion disease. Ann Neurol 1994; 35:385-395.
Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis. Lancet 1995; 13: 1675-1680.

122

Boli ale neuronului motor periferic, rădăcinilor şi nervilor periferici şi afecţiuni neurocutanate

BOLILE NERVILOR PERIFERICI

Noţiuni anatomotopografice

Noţiunile anatomotopografice trebuie analizate în relaţie cu măduva spinării , cu observaţia că o atenţie deosebită trebuie acordată neuronilor motori ai nervilor cranieni şi căilor somatice aferente.

Figura 122-1 prezintă sintetic structurile nervoase şi periferice la nivelul spinal C5. Neuronul motor periferic se află în cornul anterior al măduvei spinării şi îşi trimite eferenţele (fibre scurte sau lungi) prin rădăcina motorie şi nervul motor corespondent până la nivelul receptorilor musculaturii striate (fibrele nervoase scurte inervează fusul neuromuscular care asigură reflexul de răspuns la întindere). Rădăcinile senzitive intră în cornul posterior al măduvei spinării, având originea în ganglionul rădăcinii dorsale. Distal de ganglion, atât fibrele motorii cât şi cele senzitive se unesc şi formează un nerv periferic care părăseşte canalul vertebral prin gaura intervertebrală. Ramurile dorsale şi ventrale care se desprind din porţiunea proximală a nervului inervează musculatura paravertebrală dorsală şi, respectiv, musculatura membrelor.

Aceste ultime ramuri (cele anterioare) se divid ulterior şi formează plexurile brahial şi lombar care asigură inervaţia membrelor superioare şi, respectiv, inferioare. Figura 112-2 prezintă distribuţia cutanată a ultimelor fibre nervoase ale nervilor periferici şi dermatoamele cutanate. În general suferinţele nervului periferic apar distal de zona de emergenţă a ramurilor ventrale şi plexurilor, în timp ce leziunile manifeste la nivelul dermatoamelor senzitive care asociază şi deficit motor îşi au sediul în rădăcinile dorsale sau ventrale.

Topografia leziunilor la nivelul sistemului nervos periferic

Din punct de vedere anatomotopografic suferinţele sistemului nervos periferic pot să afecteze una sau mai multe rădăcini spinale (radiculopatie), plexurile brahial sau lombar (plexopatie) şi unul sau mai mulţi nervi periferici (Tabel 122-1).

MODIFICĂRI ANATOMOPATOLOGICE MICROSCOPICE. Bolile sistemului nervos periferic pot afecta una sau mai multe din cele trei structuri de bază: (1) corpul celular al neuronului (neuronopatie); (2) axonul (axonopatie); (3) teaca Schwann şi/sau metabolismul acesteia (neuropatie demielinizantă). Oricare dintre aceste procese poate fi focal, ducând la dezvoltarea unei mononeuropatii (cu afectarea unui singur nerv), sau mononeuropatie multiplă (cu afectarea mai multor nervi diferiţi), sau procesul poate fi difuz determinând o polineuropatie. Polineuropatiile sunt de obicei simetrice şi afectează mai frecvent segmentele distale ale membrelor (Tabelul 122-1). Caracterul distal al suferinţei din polineuropatie este explicat prin faptul că vulnerabilitatea metabolică este direct proporţională cu lungimea nervului periferic. Oricum, fiecare din leziunile anatomice sau entităţile patologice prezentate în Tabelul 122-1 are caractere clinice distincte. Mai mult, diverşi agenţi etiologici sunt capabili să determine una sau mai multe forme clinice de neuropatie (diabet, neoplasm).

În *neuropatiile demielinizante* se produce o distrucţie segmentală a tecii de mielină, de obicei de cauză imunologică sau infecţioasă. Clinic, neuropatia demielinizantă se caracterizează prin deficit la nivelul fibrelor bine mielinizate, exprimat prin afectarea sensibilităţii tactile vibratorii şi de poziţie, ca şi prin deficit motor şi diminuarea sau absenţa reflexelor osteotendinoase. Datorită afectării în mai mică măsură a fibrelor slab mielinizate sau nemielinizate, în aceste cazuri este conservată capacitatea de percepţie a temperaturii şi durerii, deşi în cazurile severe va fi şi ea parţial afectată. Debutul neuropatiei demielinizante poate fi rapid, dar, datorită proliferării celulelor Schwann şi remielinizării, rezoluţia fenomenului poate fi la fel de rapidă. Deoarece teaca de mielină poate fi afectată oriunde în traiectul ei la nivelul nervului periferic, neuropatia care este de obicei simetrică, afectează uneori atât segmentele proximale cât şi distale ale fibrelor nervoase, în egală măsură. Prin acelaşi mecanism pot fi afectaţi şi nervii cranieni. Examenul LCR pune în evidenţă o proteinorahie crescută datorită

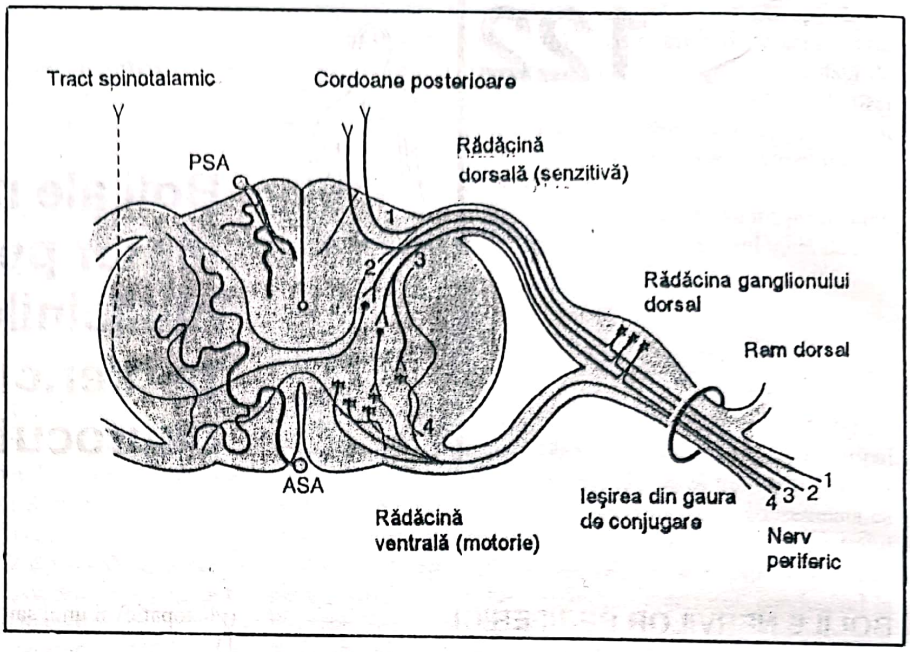


Figura 122-1

Reprezentare schematică a segmentului medular C5 şi relaţiilor acestuia cu structurile nervilor periferici. ASA=artera spinală anterioară; ASP=artera spinală posterioară. Numerele de la nivelul nervilor periferici semnifică: 1.corpusculul Pacini (atingere) ; 2. Fibră nervoasă liberă (durere); 3. Aferenţa fusului neuromuscular; 4. Eferenţă nervoasă motorie; (modificat după Waxman S.G., de Groot J.: Corelative Neuroanatomy. 22nd ed. Norwalkd, CT, Appleton & Lange, 1995).

afectării tecii de mielină de la nivelul rădăcinilor spinale. Studiile electrofiziologice evidenţiază o scădere a vitezei de conducere, uneori până la 20-25% din valoarea normală, iar amplitudinea potenţialului de acţiune este mică, deoarece este dispersat pe o durată mai lungă.

Neuropatia axonală se caracterizează prin degenerarea segmentelor distale ale axonilor lungi cu suferinţă secundară a tecii de mielină. Tulburarea determină o diminuare a tuturor tipurilor de sensibilitate deşi, în anumite cazuri, cele mai afectate par să fie sensibilitatea termică şi dureroasă. Primele simptome sunt de obicei senzitive, cu parestezii sau hipoestezie la nivelul degetelor. Ulterior, tulburarea de sensibilitate se extinde proximal antrenând şi deficit motor şi căpătând o distribuţie caracteristică "în ciorap" sau în "mănuşă". Spre deosebire de neuropatia demielinizantă, recuperarea este în general lentă datorită unui proces îndelungat de refacere a axonilor afectaţi. Rădăcinile spinale nu sunt de obicei afectate, astfel încât proteinorahia rămâne în limite normale. Măsurătorile electrofiziologice relevă o viteză de conducere, la nivelul nervilor, normală sau uşor scăzută (cu 10-14%) şi potenţiale de acţiune senzitivă diminuate.

Neuronopatiile afectează corpul celular (pericorionul) al fibrelor nervoase senzitive sau motorii, determinând un deficit motor sau/şi senzitiv cu debut brusc sau gradat şi adesea cu recuperare minimă sau absentă.

Metode de diagnostic

Modificările patologice macroscopice ale măduvei spinării, segmentelor proximale ale nervilor periferici sau canalului medular pot fi vizualizate prin tehnicile imagistice de RMN sau CT. Aceste metode sunt, însă, mai puţin utile în diagnosticul suferinţelor segmentelor distale ale nervilor periferici sau structurilor neuromusculare. Pentru aceste cazuri se utilizează teste electrofiziologice şi uneori biopsii de muşchi şi nervi.

Metode electrofiziologice de studiu a suferinţelor neuromusculare

MĂSURAREA VITEZELOR DE CONDUCERE NERVOASĂ. Stimularea electrică transcutană a unui nerv periferic generează un potenţial electric de acţiune. Pentru nervii motori, electrozii sunt plasaţi la nivelul muşchilor şi înregistrează un potenţial de acţiune evocat muscular. Practic, se realizează stimularea nervului periferic ce inervează muşchiul în diverse puncte de-a lungul traiectului său. Viteza de conducere este timpul necesar pentru ca un impuls să parcurgă distanţa între două puncte de stimulare. Pentru nervii senzitivi fibrele nervoase cutanate sunt stimulate distal, iar electrozii de culegere sunt plasaţi pe traiectul nervului, proximal, la diferite nivele. Aceste studii electrofiziologice ale nervilor periferici şi muşchilor permit precizarea sediului suferinţei (nervoasă, musculară sau mixtă) şi extensia şi topografia suferinţei. De asemeni, permit diagnosticul diferenţial între o neuropatie demielinizantă şi una axonală , între o neuropatie şi o radiculopatie şi între o miopatie şi o suferinţă a unităţii motorii. Neuropatiile demielinizante afectează cu preponderenţă fibrele groase şi determină o scădere a vitezelor de conducere. Atunci când suferinţa determină leziunea axonilor, asociată celei a mielinei, scăderea numărului de axoni care pot fi electric activaţi determină o diminuare a amplitudinii potenţialului de acţiune.

ELECTROMIOGRAFIA (EMG). EMG se realizează prin introducerea unui electrod-ac într-un muşchi şi înregistrarea aspectului activităţii electrice. Muşchiul normal nu prezintă activitate electrică în repaus dar muşchiul denervat sau cu suferinţă a membranei musculare devine excitabil spontan şi generează potenţiale de fibrilaţie de mică amplitudine. Când nervul sau neuronul motor este afectat întreaga unitate motorie devine activă spontan. Astfel se produc fasciculaţiile care sunt adesea vizibile, dar care pot fi detectate cu ajutorul electrodului.

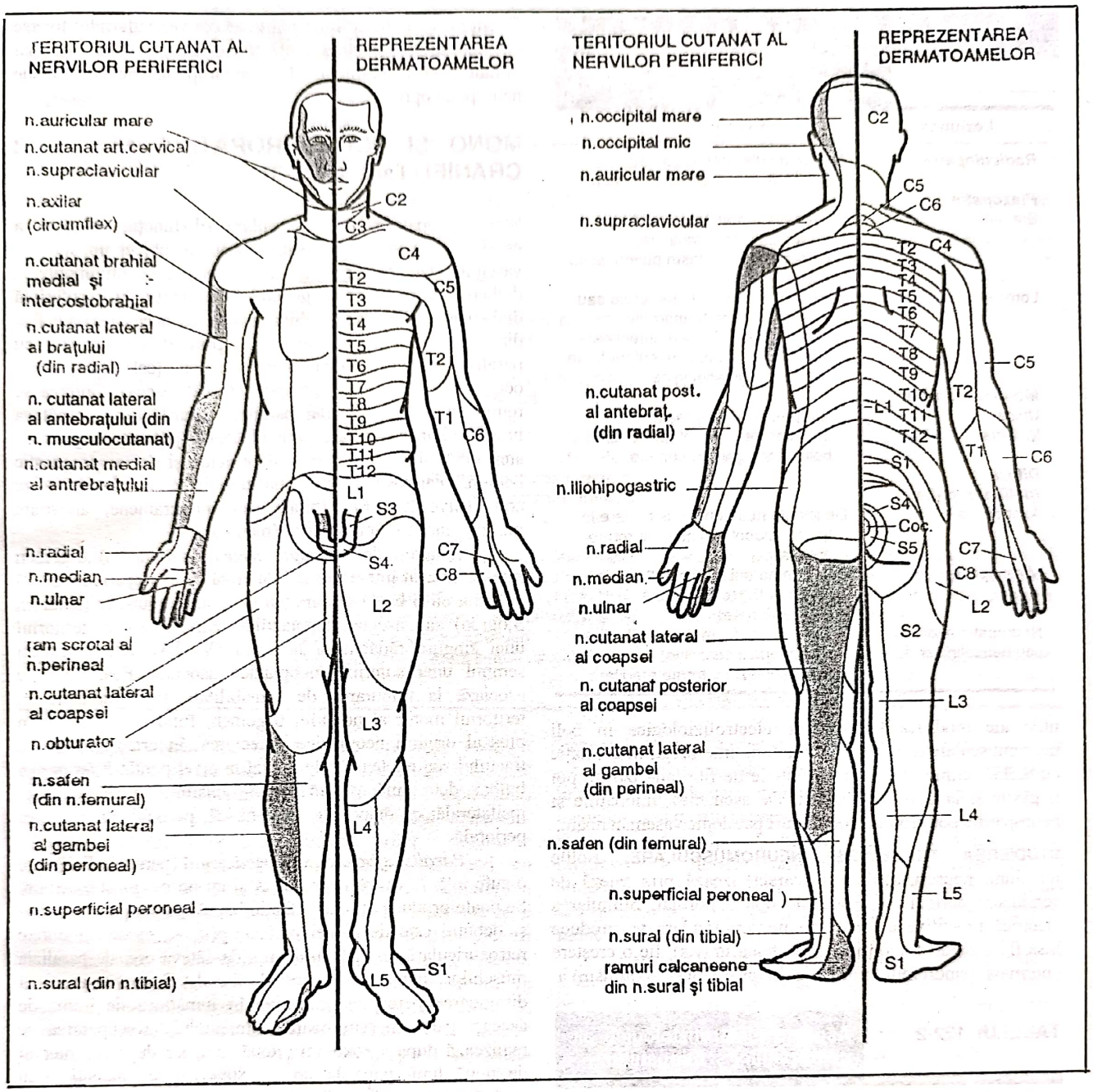


Figura 122-2

Teritoriile cutanate ale principalilor nervi periferici şi dermatoamele de la nivelul corpului anterior (stg.) şi posterior (dreapta) (Reproducă după Haymaker W, Woodhall B: Peripheral Nerve Injuries. Philadelphia, WB Saunders Co., 1953.)

Mai mult, când fibrele musculare rămân denervate în urma leziunii axonilor, axonii integri din vecinătate emit colaterale care reinervează aria musculară denervată. Drept urmare, în timpul contracţiei voluntare unitatea motorie prezintă o scădere a numărului de fibre musculare, dar o creştere a amplitudinii potenţialului de acţiune (pe seama extensiei ariei unităţii motorii prin colateralele emise). Când pacientul realizează o contracţie musculară se poate vizualiza activitatea contractilă la nivelul unităţilor motorii, exprimate prin apariţia cu frecvenţă din ce în ce mai mare a potenţialelor de acţiune astfel încât, la contracţie maximă, acestea nu mai pot fi distinse (traseu interferenţial). În suferinţele neurogene traseul interferenţial este diminuat sau absent datorită scăderii numărului de potenţiale de acţiune, spre deosebire de suferinţele musculare primare în care unităţile motorii diminuă pe măsură ce fibrele musculare degenerează deoarece fiecare fibră nervoasă inervează mai puţin fibre musculare. În timpul contracţiei voluntare numărul de unităţi motorii este normal dar amplitudinea lor scade. Traseul interferenţial rămâne normal. În miopatiile primare distribuţia aspectelor patologice serveşte caracterizării miopatiei. Tabelul 122-2 prezintă câteva criterii

TABELUL 122-1 Distribuția anatomică și cauzele suferințelor de rădăcină și nerv periferic

Leziunea	Exemple clinice
Radiculopatie	Hernie de disc cervicală sau lombară, spondiloză, neoplasm
Plexopatie	
Brahială	Plexopatie autoimună acută, traumatism prin tracțiune, metastaze, neoplasm pulmonar apical
Lombară	Neuropatie proximală femurală sau sciatică: diabet, hemoragie retroperitoneală, focar infecțios paraspinal, neoplasm, suferințe de vecinătate ginecologice
Mononeuropatia	
Unică Multiplă	Neuropatie de compresie sau încarcerare – diabet, periarterită, boli de colagen autoimune
Difuză (polineuropatie)	
Axonopatie	Deficiențe nutriționale, expunere la toxice, diabet, uremie, rar forme ereditare
Mielinopatie	Boli inflamatorii cu mediație imună (Guillain-Barre și formele asemănătoare)
Neuropatie axonală sau demielinizantă	Bolile neuronului motor periferic, neuronopatii senzitive paraneoplazice, forme ereditare

utile ale modificărilor testelor electrofiziologice în boli neuromusculare diferite. EMG trebuie interpretat în corelație cu tabloul clinic, deoarece potențiale de fibrilație izolate pot fi găsite și la indivizi sănătoși. De asemenea, miopatiile și neuropatiile pot produce modificări patologice asemănătoare.

STUDIEREA TRANSMISIEI NEUROMUSCULARE. Bolile joncțiunii neuromusculare se caracterizează prin viteză de conducere normală și EMG de obicei normal. Stimularea electrică repetitivă a joncțiunii neuromusculare va produce însă fie o scădere anormală (miastenia gravis), fie o creștere anormală (sindromul miastenic Eaton-Lamber, botulism) a

TABELUL 122-2 Aspecte electrofiziologice ale neuropatiilor și miopatiilor

Viteză de conducere	EMG	
Miopatie inflamatorie sau distrofie	Normală	Fibrilație, unde pozitive ascuțite, potențiale motorii mici
Miopatie metabolică	Normală	Potențiale motorii mici
Neuropatie axonală	Normală	Fibrilație, unde pozitive ascuțite, fasciculații, unități motorii mari cu distribuție distală
Neuropatie demielinizantă	Scăzută	Unități motorii normale
Radiculopatie	Normală	Fibrilație, unde pozitive ascuțite, fasciculații, unități motorii mari în cazurile cronice
Boala neuronului motor	Normală	Fibrilație, unde pozitive ascuțite, fasciculații, unități motorii mari difuze

potențialelor evocate musculare succesive. Suferințe diverse pot determina afectarea acută sau cronică a unuia sau mai multor nervi cranieni. Mononeuropatia acută include neuropatia optică.

MONO ȘI POLINEUROPATIILE NERVILOR CRANIENI (Tabelul 122-3)

Mononeuropatiile motorii oculare (disfuncția selectivă a nervilor cranieni III, IV sau VI) au de obicei un substrat vascular. Un exemplu în acest sens este oftalmoplegia diabetică, care apare în general la pacienții cu o suferință diabetică medie, uneori chiar înainte ca aceasta să fie fost diagnosticată. Se caracterizează prin debut dureros cu paralizie a unui singur nerv cranian (cel mai adesea oculomotorul comun – componența extrinsecă). Durerea se remite în câteva zile, dar paralizia persistă timp de câteva luni. Tulburări similare care afectează pacienți nediabetici sunt denumite neuropatii oculare acute și au un prognostic benign. Diagnosticul diferențial trebuie să se refere la cauze compresive (tumori orbitale sau intracraniene, anevrism intracranian) sau inflamatorii (meningite).

În afară de *nevralgia trigeminală*, nervul trigemen este rar afectat într-o formă bilaterală de neuropatie senzitivă asociată cu o boală autoimună de țesut conjunctiv (sindrom Sjögren) sau asociat neoplaziilor. Hipoestezia în teritoriul unei singure rădăcini a nervului (V1,2,3) este de obicei semnul unei suferințe neoplazice asociate. Foarte rar se asociază la tulburarea de sensibilitate și o tulburare în teritoriul motor al nervului trigemen, fiind un argument în plus al originii neoplazice. Afectarea, în orice manieră, a tractului sau nucleului trigeminal la nivel pontin inferior sau bulbar determină o scădere a sensibilității în hemifața ipsilaterală, cu dispoziție concentrică, pornind din regiunea periorală.

Paralizia facială periferică acută (paralizia Bell) este o suferință de cauză neprecizată și cu un prognostic benign. Se poate produce după o infecție banală sau expunere la frig și debutul este de obicei realizat printr-o moderată durere retroauriculară urmată, în decurs de câteva ore, de paralizia mușchilor inervați de nervul facial. Frecvent asociază diminuarea percepției gustative în jumătatea de limbă de aceeași parte (nervul coarda timpanului). Recuperarea se realizează după aproximativ două luni, iar după un interval de nouă luni, până la un an 80% dintre pacienți și-au recăpătat integral funcțiile. Patogenia acestei suferințe pare să fie reprezentată de edem de natură inflamatorie-infecțioasă a nervului facial în canalul facialului din urechea medie, determinând, în cazurile severe, o neuropatie acută de compresie. Observații recente sugerează că infecția cu herpes simplex poate declanșa acest proces. Diagnosticul diferențial include infecția cu herpes zoster, tumori sau meningite bazale (boala Lyme, sarcoidoză). Paralizia facială bilaterală cu debut brusc poate fi expresia unei neuropatii de cauză inflamator-imună (Guillain-Barre) sau a bolii Lyme. Instalarea progresivă a unei diplegii faciale sugerează o sarcoidoză sau o carcinomatoză meningeală.

Cel mai important aspect al tratamentului în paralizia facială severă este protecția corneei. Pacienții cu paralizie facială importantă nu pot închide ochiul și corneea trebuie protejată cu o lentilă sau ochiul trebuie închis mecanic în

TABELUL 122-3 Nervii cranieni: funcţii şi afecţiuni principale

Nervul	Funcţia	Manifestare clinică
I Olfactiv	Miros/gust	Vezi text
II Optic	Vizuală	Vezi text
III, IV, VI Oculomotor, trohlear, abducens	Controlează direcţia privirii prin mişcările globilor ocular	Vezi text
V Trigemen	Ramurile senzitive asigură sensibilitatea la nivelul: treimii superioare a hemifeţei (V1), treimii medii (V2) sau inferioare (V3). Ramurile motorii însoţesc V3 şi inervează musculatura masticatorie	Afectarea sensibilităţii tactile dureroase şi de localizare topografică în cele 3 rădăcini. Căile sensibilităţii dureroase au un traiect descendent către nucleul-tractul trigeminal, după care se încrucişează şi pătrund în tractul spinotalamic, la nivelul etajului inferior al trunchiului cerebral
VII Facial	Inervează musculatura facială, iar prin nervul coarda timpanului asigură gustul în regiunea anterioară a limbii	Vezi text
VIII Acustico-vestibular	Asigură transmiterea informaţiei auditive şi vestibulare la trunchiul cerebral	Vezi text
IX Glosofaringian	Completează funcţia vagului	Vezi text
X Vag	Conţine fibre de inervaţie viscerală (parasimpatică) şi fibre somatice aferente şi eferente. Cele eferente inervează muşchii faringo-laringieni; fibrele aferente transmit informaţii de la nivel faringian, traheal, pulmonar şi gastrointestinal	Paralizie ipsilaterală şi anestezie a palatului moale, faringelui, laringelui
XI Accesor	Conţine fibre ce provin din segmentul inferior al nucleului ambiguu ce se alătură nervului X. Originea spinală se află la nivel C2-C6 şi inervează muşchii sternocleidomastoidian şi partea superioară a trapezului	Afectarea poate rezulta în urma compresiei produse de o tumoră sau meningită la nivelul găurii jugulare. Frecvente sunt şi traumatismele sau neuropatia brahială acută
XII Hipoglos	Inervează musculatura limbii ipsilateral	Suferinţa de tip neuron motor periferic poate apare în tumori, miastenia gravis, neuropatii craniene sau scleroză laterală amiotrofică

cursul nopţii. Deşi nu s-a dovedit eficienţa certă a tratamentului cu corticosteroizi, mulţi specialişti utilizează cure scurte (60 mg de prednison zilnic, timp de 1 săptămână) instituite în primele 48-72 ore de la debutul afecţiunii. *Hemispasmul facial* se caracterizează printr-o contracţie rapidă, recurentă, a musculaturii la nivelul hemifeţei, cu localizare mai frecventă periorală sau perioculară. Suferinţa este mai frecventă la pacienţii vârstnici sau de vârstă medie şi se manifestă iniţial prin contracţii repetate ale musculaturii faciale în pusee de câteva minute până la o oră care, ulterior, devin continue. Nu se asociază tulburări senzitive. În majoritatea cazurilor, substratul patogeni este reprezentat de compresia nervului facial, la nivelul bazei craniului, de către o arteră învecinată. Tratamentul neurochirurgical, ce constă în separarea celor două traiecte este de obicei benefic. *Sincineziile faciale* pot fi consecinţele tardive ale paraliziei faciale periferice şi constau în contracţii musculare extinse la nivelul hemifeţei, provocate de o mişcare voluntară limitată (clipit). *Miokimiile faciale* reprezintă contracţii spontane, continue, "vermiculare" ale unor fascicule musculare limitate şi care sunt produse de o leziune situată la nivelul trunchiului cerebral, în vecinătatea nucleului facialului.

Nervii glasofaringian şi vag acţionează conjugat. Afectarea unor fibre senzitive din regiunea laterală a faringelui şi conductului auditiv pot produce *nevralgia glosofaringiană*. Deglutiţia şi fonaţia pot fi afectate prin leziuni ale nucleului ambiguu de la nivelul trunchiului cerebral (produse de accidente vasculare sau tumori) sau la nivelul emergenţei nervului vag prin gaura jugulară. Afectarea unilaterală progresivă poate produce o disfuncţie moderată, dar distrucţia unilaterală centrală a nucleilor (prin ischemie cerebrală) dezvoltă o disfuncţie tranzitorie, dar severă, a deglutiţiei. Afectarea bilaterală, aşa cum este cazul în multinevrita de nervi cranieni, poliomielită, carcinomatoză meningee sau paralizia pseudobulbară, determină o disfuncţie moderată a deglutiţiei. Şi în acest caz, ca şi în degenerarea progresivă a fibrelor faringiene din scleroza laterală amiotrofică, soluţia paleativă poate fi intubaţia endotraheală sau traheostomia – în cazul în care tulburările de deglutiţie induc riscul aspiraţiei.

Neuropatia multiplă a nervilor cranieni este o suferinţă rară care apare ca şi complicaţie a tumorilor bazei de craniu (carcinom nazofaringian), metastazelor leptomeningeale sau meningitelor (tuberculoză, sarcoidoză, boala Lyme). Neuropatia multiplă idiopatică debutează, de obicei, cu durere la nivelul ochiului sau hemifeţei. Paralizia se dezvoltă rapid, răspunde parţial la tratamentul cu corticosteroizi , dar poate avea caracter recurent. Cel mai cunoscut şi bine definit exemplu este sindromul Tolosa-Hunt, caracterizat prin paralizia unilaterală a musculaturii inervate de oculomotor, trohlear şi abducens, uneori acompaniată de diminuarea sensibilităţii la nivelul ramului superior al nervului trigemen. Suferinţa este urmarea unei inflamaţii granulomatoase a fisurii orbitale superioare sau al sinusului cavernos. Sindroame asemănătoare pot implica şi alţi nervi cranieni, într-o combinaţie de oculomotor cu nervi cranieni inferior. Când suferinţa este nedureroasă şi simetrică poate să reprezinte o formă clinică limitată sau manifestarea iniţială a sindromului Guillain-Barre.

Paralizia pseudobulbară se caracterizează printr-un deficit motor cu caracter spastic în teritoriul nervilor V-XII produs prin suferinţa căilor supranucleare. În stadiul sever,

tabloul clinic este format de o disartrie avansată care asociază disfagie şi disfonie, uneori tulburările de deglutiţie ducând la fenomene de aspiraţie. Disfuncţia asociază o creştere a reflexelor faringiene, faciale şi trigeminale, fără să se remarce o atrofie musculară. Tabloul este completat cu labilitate psihică, plâns facil şi alte tulburări psihiatrice.

Există şi alte neuropatii imune, neasociate cu sindromul Guillain-Barre ci cu alte suferinţe cum ar fi *mielomul multiplu* (mai ales forma osteoblastică) şi *gammapatiile monoclonale benigne*. Aceste forme de neuropatie au o evoluţie lent progresivă, cu afectare senzitivă şi motorie şi asocierea unei tulburări a proteinelor serice. Patogenia pare să fie imună, gamaglobulinele produse în exces de suferinţa primară reacţionează încrucişat cu proteina mielinică şi determină demielinizarea. În cazul mielomului multiplu, tratamentul ce se adresează bolii de bază determină şi ameliorarea neuropatiei.

Neuropatii metabolice

Bolile metabolice şi nutriţionale severe asociază polineuropatii (Tabel 122-4). Cea mai frecventă este neuropatia diabetică care se poate prezenta sub diverse forme (vezi capitolul 71).

Aceste neuropatii mixte senzitivo-motorii, subacute sau cronice, au câteva particularităţi clinice, iar diagnosticul este de obicei sugerat de existenţa semnelor specifice bolii de bază. De exemplu, marea majoritate a pacienţilor cu neuropatie periferică în cadrul porfirei acute intermitente au tulburări psihice şi/sau dureri abdominale care preced debutul neuropatiei. Aspectul caracteristic al hipotiroidismului, cu reflexe diminuate, poate fi identificat asociat unei polineuropatii mixte senzitivo-motorii. Acesta este motivul pentru care orice polineuropatie mixtă senzitivo-motorie trebuie investigată în vederea identificării unui posibil substrat metabolic.

Neuropatii toxice

În Tabelul 122-5 sunt prezentaţi câţiva dintre cei mai cunoscuţi factori toxici ce produc polineuropatii. În general polineuropatiile toxice sunt senzitivo-motorii, deşi unele (cum ar fi cele produse de piridoxină şi acrinalid) sunt predominant senzitive. În orice situaţie, în care etiologia unei polineuropatii nu este presupusă sau confirmată, trebuie suspicionat şi confirmat anamnestic acţiunea unui factor toxic.

Neuropatii ereditare

Tabelul 122-6 prezintă cele mai frecvente tipuri de neuropatii ereditare, printre care grupul *Charcot-Marie Tooth* recunoaşte cea mai mare prevalenţă. Există trei genotipuri principale cu mai multe paternuri genetice diferite. Oricum, fenotipul rămâne relativ stabil în grup, prezentând câteva diferenţe minore, funcţie de vârsta de debut. Semnele precoce sunt reprezentate de scădere de forţă şi deformare a piciorului, cu afectarea mersului şi alergării . Atrofiile musculare se dezvoltă simetric, distal, conferind un aspect descris ca "picior de cocoş".

TABELUL 122-4 Bolile metabolice şi nutriţionale ale nervilor periferici

Endocrine

Diabet (polineuropatie)
Hipotiroidism
Acromegalie (neuropatie de încarcerare)

Nutriţionale

Deficit vitaminic
- Tiamină (Beri-Beri, Wernicke)
- Piridoxină (toxicitate la Izoniazidă)
- Vitamina B_{12} (anemie pernicioasă, gastrectomie)

Factorii multiplii (alcool)
Malnutriţie (vitamina B6 şi E)

Renale (uremie)

Hepatice

Porfiria
Insuficienţa hepatică cronică

Tulburarea de sensibilitate este localizată de obicei în teritoriul nervului peroneal. În multe cazuri, aceasta nu apare chiar în stadii în care atrofiile musculare distale sunt prezente. Unele forme se datorează demielinizărilor recurente, iar remielinizările grosolane produc o hipertrofie a nervului, palpabilă. În ciuda etiologiei genetice, severitatea este diferită de la caz la caz chiar şi între membrii aceleiaşi familii. Stadiile finale de boală implică deficite de forţă musculară, dar care rareori determină incapacitatea funcţională, completă a pacientului. Tratamentul constă în măsuri suportive legate de progresivitatea deficitului motor.

Neuropatia amiloidică ereditară se datorează unui defect autosomal dominant la nivelul genei de sinteză a transtiretinei (prealbumină).

TABELUL 122-5 Factorii cauzatori ai neuropatiilor toxice

Agenţi famarcologici	Alţi agenţi
Antiretrovirali	Acrilamid (ataxie tronculară)
Cloramfenicol	Arsenic (senzorial)
Cisplatinium	Carbon disulfid
Clorochina	Cianide
Etambutol	Acid diclorofenoxacetic
Aur	Toxină biologică în neuropatia difterică
Izoniazidă*	Etilenoxid
Nitrofurantoin**	n-Hexan
Oxid nitric	Plumb
Perhexilină	Mercur
Piridoxină*	Metilbromide
Stilbamidină	Organofosfaţi (simptome colinergice, debut tardiv al neuropatiei)
Suramin	Taliu (durere, alopecie, linii Mees)
Taxol	Tricloretilen (facială)
Talidomidă	
Vincristină	

*Predominant senzitivă
**Predominant motorie
Modificat după Schaumburg HH: Toxic Neuropathies. În Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds.): Cecil Textbook of Medicine . 19th ed.Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 2246-2247.

TABELUL 122-6 Neuropatii ereditare ale adultului

Boala Charcot-Marie Tooth

Tipul 1. Autosomal dominantă, localizarea genei:

1A = C17p11.2 hipertrofic
1B = C1q22 nonhipertrofic
1C = genă nelocalizată, fenotip similar

Tipul 2. C1p

Tipul 3.Dejerine-Sottas. Gena C17p11.2 hipertrofic

Neuropatie cu disfuncţie severă

Polineuropatia amiloidică familială (patru subtipuri)

Neuropatia porfirică

Neuropatii rare care afectează uneori adulţii:

Boala Fabry; leucodistrofiile; boala Refsum; boala Tangier; abetalipoproteinemia (deficit de vitamina E datorită unei mutaţii în proteina de transfer microsomal); neuropatii mitocondriale; neuropatii ereditare senzitive şi autonome (rare excepţii la nou născuţi şi copii mici).

Suferinţa neurologică apare de obicei la adulţi şi afectează predominant fibrele senzitive subţiri, nemielinizate, responsabile de sensibilitatea dureroasă şi controlul funcţiei autonome. Evoluţia este progresivă şi majoritatea pacienţilor mor înaintea vârstei de 50 de ani.

Polineuropatii din boli sistemice severe

Un mare număr de pacienţi cu stare septică sau insuficienţe organice multiple, internaţi şi trataţi în unităţi de terapie intensivă, prezintă deficit motor, hiporeflexie şi disfuncţii electrofiziologice caracteristice unei suferinţe axonale motorii şi senzitive. Mare parte dintre cei care dezvoltă un asemenea sindrom în unităţile de terapie intensivă sunt spitalizaţi şi trataţi timp îndelungat (două săptămâni - până la o lună). Existenţa acestei forme de neuropatie trebuie suspectată la pacienţii care nu-şi reiau funcţia respiratorie după ce au fost intubaţi şi ventilaţi mecanic. Marea lor majoritate, care supravieţuiesc bolii sistemice severe, cunosc o ameliorare a tabloului polineuropatiei în decurs de câteva săptămâni. Nu a putut fi stabilită patogenia acestei forme de neuropatie axonală.

SINDROAME NEUROCUTANATE

Acest grup de boli include un număr mare de entităţi clinice ereditare cu afectare concomitentă a sistemului nervos şi pielii. Cele mai frecvente dintre boli, care se dezvoltă sau debutează la vârsta adultă, sunt expresia unei disfuncţii autosomal dominante şi include: neurofibromatoza tipul 1 şi 2; scleroza tuberoasă; boala von Hippel-Lindau. Sindromul Sturge-Weber, o malformaţie congenitală cu caracter sporadic a sistemului venos cefalic, determină tulburare în dezvoltarea mentală şi adesea crize epileptice. Majoritatea copiilor afectaţi trăiesc până la vârsta adultă.

Metode de diagnostic

Configuraţia macroscopică şi modificările patologice care afectează măduva spinării, canalul medular şi rădăcinile periferice pot fi vizualizate prin examene RMN şi CT. Aceste metode sunt însă mai puţin utile în diagnosticul unor boli cu afectare nervoasă periferică sau a structurilor neuromusculare. În aceste situaţii metodele electrofiziologice şi uneori biopsia de nerv şi muşchi sunt esenţiale pentru diagnosticul de certitudine.

BOLILE NEURONULUI MOTOR

Termenul de *boală a neuronului motor* se referă la un grup de suferinţe neurologice cronice care afectează celulele din cornul anterior al măduvei spinării, neuronii motori ai nervilor cranieni de la nivelul trunchiului cerebral şi, în multe cazuri, neuronii motori din cortexul cerebral aflaţi la originea tracturilor corticospinale (Tabel 122-7). Nu se întâlnesc tulburări senzitive sau disfuncţii cerebeloase. Dacă tabloul clinic cuprinde semne de deficit atât ale neuronului motor central cât şi cel periferic, boala se *numeşte scleroză laterală amiotrofică* (SLA). *Paralizia bulbară progresivă* este o variantă a SLA determinată de o afectare rapidă a neuronului motor central şi periferic ce controlează activitatea muşchilor masticatori, faringieni şi linguali. Într-un număr mic de

TABELUL 122-7 Principalele boli ale neuronului motor

Atrofia musculară spinală progresivă ereditară

Autosomală , legată de 5q11.2 – 11.3
Tipul infantil (tip 1) _ Werdnig-Hoffman
Perinatală (majoritatea mor până la vârsta de 2 ani)
Kugelberg-Welander (tip 3) – vezi text

Deficit de hexoaminidază

Debut la copil sau adolescent

Boala Kennedy

Xq21.3-22. Rară. Atrofie spinală – bulbară cu debut după 40 de ani şi evoluţie lentă cu disartrie şi disfagie.

Atrofie musculară spinală progresivă non-ereditară (forma adultului)

Rară
Debut insidios, la 35-50 ani
Deficit motor distal mai sever decât proximal; fără spasticitate
Simptome craniene minime sau absente
Supravieţuire normală

Scleroza laterală primară

Rară
Vârsta de debut 50± 10 ani
Evoluţie lentă dar continuă
Supravieţuire medie aproximativ 20 de ani
Fără caracteristici paraclinice
Deficit motor spastic, progresiv, asimetric care afectează predominant membrele inferioare şi eventual funcţia bulbară
Deces prematur, la 7-20 ani de la debut
Fără modificări senzitive sau motorii periferice

Scleroza laterală amiotrofică (a doua variantă)

Sporadică / familială (rară)
Variante: bulbo-spinală, spino-bulbară, spinală pură.
S-a afirmat posibil mecanism neurotoxic mediat de glutamat. Analiza genetică a cazurilor familiale arată mutaţii pe cromozomul 21q22.1-22.2 ce determină un deficit de superoxid dismutază.

cazuri pacienții dezvoltă lent atrofii musculare progresiv și deficite motorii acompaniate de fasciculații, dar fără spasticitate. O parte dintre aceștia au antecedente familiale ale suferinței, dar majoritatea cazurilor sunt forme sporadice de atrofie musculară progresivă (AMP) tip 2. Rarele forme de boală pură a neuronului motor debutează cu suferința bilaterală a neuronului motor central ce afectează extremitățile *(scleroză laterală progresivă)* musculatura bulbară *(paralizie pseudobulbară)*, sau ambele (vezi Tabelul 122-7). Neuronul motor periferic nu este afectat în aceste cazuri. SLA poate fi asociată cu o formă de demență caracterizată prin semne ale suferinței lobului frontal.

Boala neuronului motor poate să afecteze inițial musculatura bulbară, membrul superior sau cel inferior de la nivelul unui hemicorp, membrele superioare sau inferioare simetric, sau toate cele patru membre concomitent. Incidența bolii crește odată cu vârsta, iar evoluția se desfășoară pe durata a 2-7 ani de la debut până la decesul pacientului. O formă de boală a neuronului motor cu evoluție subacută dar reversibilă, greu de diferențiat de SLA a fost descrisă la câțiva pacienți din Statele Unite. Forma bulbară are o evoluție mai scurtă, AMP are o evoluție mai lungă (adesea depășind 10 ani), iar SLA intermediară. Rar s-au descris forme de boală cu transmitere autosomal dominantă. Studii recente au pus în evidență existența unei mutații la nivelul cromozomului 21 ce implică formarea unui produs toxic zinc–cupru-superoxid dismutază. Studii experimentale avansează ideea că boala ar fi produsă de hiperactivitatea glutamatului sau a formării radicalilor liberi ce duc la un proces de autooxidare celulară. S-au descris și forme de boală cu caracter endemic, în insulele Mariane, dar posibilii factori de mediu sau genetici implicați au rămas neidentificați.

Tabloul clasic al pacientului cu SLA este reprezentat de un deficit motor cu dezvoltare progresivă, ce afectează segmentele distale mai mult decât pe cele proximale, în special mușchii mici ai mâinii. La aceasta se adaugă atrofii musculare precoce și fasciculații. Unii pacienți pot prezenta crampe musculare, dar afectarea senzitivă este rară. Reflexele osteotendinoase sunt păstrate în stadiile inițiale ale bolii, cel puțin la membrele superioare. Semnele de afectare a neuronului motor central pot apare în orice moment din evoluția bolii, dar cel mai adesea la un an după debutul clinic cu afectare musculară. Controlul sfincterian pentru urină și fecale rămâne păstrat. SLA nu afectează musculatura extrinsecă oculară, dar în stadiile tardive poate afecta controlul supranuclear al oculomotricității. Unii pacienți prezintă labilitate emoțională , dar disfuncțiile cognitive sunt prezente în numai 5% dintre cazuri. Examenul LCReste în limite normale. Testele electrofiziologice evidențiază o viteză de conducere în limite normale chiar și în prezența unei atrofii severe, ceea ce permite diagnosticul diferențial cu neuropatiile motorii periferice în care vitezele de conducere sunt reduse.

Atunci când SLA se prezintă în forma clasică cu: deficit motor nedureros dar cu atrofii ale mâinilor, fasciculații la nivelul membrelor superioare, spasticitate și hiperreflectivitate osteotendinoasă la nivelul membrelor inferioare cu răspuns cutanat plantar în extensie, diagnosticul poate fi ușor precizat și diferențiat de alte forme de boală. Formele care se abat de la tabloul clasic, descris, pot pune probleme de diagnostic diferențial, în condițiile în care acesta se bazează în exclusivitate pe diagnostic clinic (Tabelul 122-8).

TABELUL 122-8 Diagnosticul diferențial al sclerozei laterale amiotrofice (SLA)

Boala	Caractere distinctive
Fasciculații benigne	Fără deficit motor, atrofie sau modificări EMG
Boli de neuron motor	
Intoxicație cu plumb sau mercur*	Nivel crescut al plumbului sau mercurului
Amiotrofie focală benignă	Debut în tinerețe, strict focal; fără semne de neuron motor central
Atrofie musculara progresivă post poliomielitică	Nu există dovada unei degenerări musculare progresive reale; evoluție lentă; fără afectare de neuron motor central; cu probleme de statică
Neuropatia motorie subacută din limfoame	Evoluție în platou timp de câteva luni, apoi ameliorare
SLA din cancerul pulmonar sau discrazia cu celule B*	Se ameliorează o dată cu tratamentul tumorii
Atrofia spinală musculară a adultului	Simetrică, cu evoluție lentă, fără afectare de neuron motor central, rară
Miopatia tireotoxică cu fasciculații*	EMG miopatic
Mielopatia de compresie datorită spondilozei cervicale sau unei tumori extramedulare*	Manifestări senzitive, fără afectare de neuron motor periferic la membrele inferioare, aspect de compresie medulară la RMN sau mielografie
Neuropatia motorie multifocală mediată imun*	Bloc de conducere multifocal; titru crescut de anticorpi antiganglioziticI

*Forme tratabile de boală

Dificultăți similare se ridică și în situația existenței unei forme rare de *neuropatie motorie multifocală*. Această paralizie progresivă bulbară trebuie deosebită de miastenia gravis, miopatii și în special polimiozita. Semnele de neuron motor central, cum ar fi hiperativitatea reflexului trigeminal, labilitate emoțională și disartria cu caracter spastic sunt argumente în favoarea bolii neuronului motor. La diagnostic contribuie și evidențierea fasciculațiilor și atrofiei de la nivelul limbii. Dacă aceste semne sunt absente, testele de diagnostic trebuie să includă un examen electromiografic la nivelul musculaturii bulbare și testul cu edrofoniu caracteristic miasteniei gravis. Dacă, la debutul bolii, suferința neuronului motor se localizează numai la câteva grupe musculare învecinate, diagnosticul diferențial trebuie să aibă în vedere și bolile ce afectează rădăcinile plexului nervos periferic, o tumoră intramedulară sau siringomielie. Totuși, în absența unor tulburări senzitive, tabloul clinic de boală a neuronului motor central și periferic cu aspect electromiografic caracteristic ar trebui să permită realizarea cu ușurință a diagnosticului.

Boala Wolhlfart-Kugelberg-Welander (atrofia musculară progresivă tip 3) este o formă de atrofie musculară progresivă care debutează tardiv în copilărie, la adolescență sau adultul tânăr și ale cărei prime simptome sunt reprezentate de atrofie musculară a segmentelor proximale,

deficit motor şi fasciculaţii. Genetic suferinţa este legată de o anomalie la nivelul cromozomului Cr5q11-q13. Argumentele pentru evoluţia mai puţin severă a acestei forme nu au fost precizate. Evoluţia este lentă şi de obicei compatibilă cu o supravieţuire până la 40-50 de ani. Debutul în prima sau a doua decadă de viaţă, cu deficit motor proximal, fasciculaţii şi atrofie, dar cu o evoluţie foarte lentă şi fără semne de afectare a neuronului motor central diferenţiază această suferinţă de SLA. Dacă fasciculaţiile nu sunt vizibile, aspectele patologice EMG (denervare cu potenţial de inserţie crescut de tip polimiozită) şi aspectul biopsiei musculare, fac diagnosticul diferenţial dintre afecţiunea neurogenă şi miopatii ereditare sau dobândite. Cauza afecţiunii nu este cunoscută. Nu există un tratament specific. Sindroame similare, cu apariţie sporadică, nu au putut fi asociate unor disfuncţii ale genei Cr5q11-q13.

ALTE AFECŢIUNI ALE CORNULUI ANTERIOR AL MĂDUVEI SPINĂRII. *Amiotrofia monomielică* (focală benignă) este o suferinţă rară în care neuronul motor periferic ce inervează o extremitate (de obicei membrul superior) este afectat. Suferinţa apare de obicei la bărbaţii tineri, cu debut în a doua sau a treia decadă, şi evoluţie pe o perioadă de 2-4 ani. Pacientul rămâne cu un deficit motor de grad variabil la nivelul extremităţii afectate, dar suferinţa nu se extinde şi de obicei nu invalidează pacientul. *Poliomielita* este o boală inflamatorie virală acută ce afectează cornul anterior al măduvei spinării, fiind recunoscută ca o cauză majoră de invalidare înainte de descoperirea şi utilizarea vaccinării specifice antipolio. O formă asemănătoare, dar mai puţin severă, poate fi determinată, ocazional, de alte virusuri neurotrope. *Sindromul postpoliomielitic* se caracterizează printr-un deficit motor care se dezvoltă progresiv, în decurs de ani, după un episod de poliomielită acută paralizantă recuperat. Tulburarea pare să aibă un substrat mai curând mecanic, cu dificultăţi în mişcările segmentelor corpului.

RADICULOPATII ŞI NEUROPATII FOCALE

Majoritatea neuropatiilor focale sunt urmarea unei boli vasculare, a unei compresii sau a unui traumatism. Clinic, mononeuropatiile se caracterizează prin deficit motor şi/sau senzitiv (de obicei ambele) în segmentul anatomic (complet sau parţial) corespunzător rădăcinii, plexului nervos, nervului periferic afectat. Se poate determina localizarea leziunii prin analizarea distribuţiei anatomice a disfuncţiei (de exemplu o leziune a nervului radial la nivelul humerusului determină un deficit muscular în teritoriul brahio-radialului şi extensorilor mâinii şi degetelor; muşchiul triceps nu este afectat deoarece fibrele destinate lui se desprind din nervul radial în segmentul proximal al braţului).

Traumatisme şi compresii

Majoritatea monoradiculopatiilor şi mononeuropatiilor sunt provocate de traumatisme ce determină compresia, secţionarea sau strivirea rădăcinii nervoase sau a nervului. Cea mai frecventă situaţie este suferinţa unei rădăcini cervicale sau lombare ca urmare a hernierii unui disc intervertebral, la nivelul la care rădăcina trece prin gaura intervertebrală. O leziune minoră nu determină o afectare structurală a nervului, dar produce un bloc de conducere iniţial prin ischemie şi ulterior prin demielinizare. Leziunile acute ischemice se recuperează rapid dacă se înlătură cauza. Dacă a intervenit după instalarea procesului de demielinizare, recuperarea leziunii nervoase este mai lentă. O leziune mai severă afectează axonul dar poate lăsa ţesutul conjunctiv înconjurător intact. Astfel de leziuni sunt frecvente în cazul fracturilor închise. Funcţie de gradul de afectare, recuperarea poate fi parţială sau completă, dar este foarte lentă. Cea mai severă leziune este secţionarea atât a axonului, cât şi a învelişului conjunctival, ca în cazul strivirilor importante sau a leziunilor penetrante. În aceste situaţii recuperarea spontană nu este posibilă şi, chiar în cazul în care s-a realizat o intervenţie chirurgicală reparatorie, prognosticul este rezervat.

Traumatisme acute

O leziune traumatică poate să afecteze orice segment al sistemului nervos periferic. Plăgile penetrante cu afectarea nervilor periferici sau a plexurilor s-au descris la participanţii la conflicte armate. În afara acestei situaţii, leziunile traumatice ale nervului periferic apar de obicei în cazul fracturilor închise sau tracţiunilor. Plexul brahial este foarte frecvent sediul unei leziuni prin tracţiune, de obicei în urma accidentelor rutiere sau prin compresiune – atunci când braţul este în hiperabducţie, ca în timpul anesteziei. Primul tip de leziune lasă, de obicei, un deficit permanent, pe când în al doilea caz suferinţa este tranzitorie. Alte tipuri de leziuni periferice pot fi declanşate de consumul de alcool sau sedative, inclusiv paralizia de radial produsă prin compresia nervului în şanţul radial al humerusului (paralizia îndrăgostiţilor). Alte tipuri includ: paralizie de nerv peroneal – produsă prin compresia acestuia pe capul tibiei (secundară poziţiei "picior peste picior"), paralizia ulnară (produsă prin compresie la nivelul cotului) şi paralizia sciatică secundară infecţiilor intramusculare (cu leziunea secundară a nervului).

Radiculopatii şi mielopatii cronice secundare compresiei

HERNIA DE DISC INTERVERTEBRALĂ. Când discul intervertebral herniază în canalul vertebral poate comprima rădăcina spinală la intrarea în gaura interveretebrală (vezi figura 122-2). Uneori discul herniază anterior, determinând compresia măduvei spinării de la nivelul regiunii cervicale sau toracale, sau a cozii de cal în regiunea lombară. Semnele şi simptomele specifice herniei de disc sunt determinate atât de nivelul la care se produce hernia, cât şi de segmentele anatomice (măduva sau rădăcina) afectate (Tabel 122-9). Herniile de disc toracale sunt rare, dar pot determina compresia măduvei şi a rădăcinilor ce se desprind la acest nivel.

Cel mai comun simptom al herniei de disc este durerea. Durerea locală este resimţită ca o arsură sau strângere în regiunea cervicală sau lombară, cu o contractură musculară în acelaşi teritoriu, apărând, de obicei, în urma expunerii la un traumatism minor sau la frig. Contractura musculară determină o rigidizare a gâtului sau regiunii lombare. Durerea radiculară (la nivelul dermatoamelor afectate – figura 122-3) poate fi uneori primul semn al herniei de disc dar, de obicei, apare după mai multe episoade de durere localizată la acelaşi nivel cu contractura. Atât durerea locală şi cea radiculară pot fi exacerbate

TABELUL 122-9 Semnele și simptomele herniei de disc

Sediul herniei Rădăcina afectată	C4-C5 C5	C5-C6 C6	C6-C7 C7	L3-L4 L4	L4-L5 L5	L5-S1 S1
Sediul durerii	Partea medială a scapulei, regiunea laterală a brațului	Regiunea laterală a antebrațului, police și index	Regiunea posterioară a brațului, laterală a mâinii și antebrațului și medială a scapulei	Maleola internă	Fața dorsală a halucelui și piciorului	Fața dorsală a halucelui și laterală a piciorului
Tulburare senzitivă	Regiunea laterală a membrului superior	Regiunea laterală a antrebrațului și policelui	Antebraț și degetul III	Partea medială a piciorului și maleola internă	Fața dorsală a piciorului	Marginea laterală a piciorului
ROT afectate	Bicipital	Stiloradial	Tricipital	Rotulian	Fără	Achilian
Deficit motor	Deltoid, supraspinos, infraspinos, romboizi	Biceps, brahioradial, brahial (pronator și supinator, antebraț)	Dorsal mare, pectoral mare, triceps, flexorii mâinii	Inversiunea piciorului	Flexia dorsală a piciorului și degetelor	Flexia plantară și eversia piciorului

de efort și ameliorate de repaus.

Creșterea presiunii lichidului cefalorahidian la nivel spinal prin tuse, strănut determină o exacerbare a durerii , ca și compresiunea exercitată asupra rădăcinii afectate. La nivelul membrelor superioare, durerea radiculară poate fi reprodusă prin abducția membrului și extensia lui concomitent cu flexia gâtului de partea opusă.

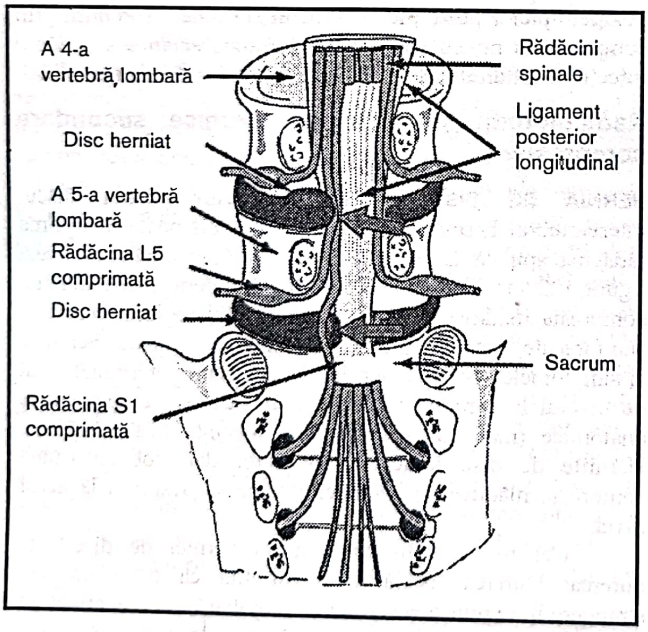


Figura 122-3

Prezentare schematică a compresiei radiculare produsă de o hernie de disc lombară. Se observă că ligamentul longitudinal posterior se micșorează în sens craniocaudal, lăsând vulnerabilă regiunea laterală – în care discul poate aluneca și comprima rădăcina nervoasă. Se observă, de asemenea, o hernie de disc situată mai lateral, la nivelul spațiului L4-L5.

La membrele inferioare, manevra similară constă în ridicarea membrului inferior în extensie, pacientul aflându-se în decubit dorsal, ceea ce produce o durere în teritoriul radicular L5 sau S1. Durerea este resimțită și în membrul inferior de partea opusă, ceea ce sugerează existența herniei de disc.

Dacă un disc intervertebral herniază medial și mai puțin lateral, tabloul clinic poate mima o tumoră spinală, cu excepția faptului că suferința discală determină o durere mai mare. Diagnosticul de hernie de disc se pune pe suma semnelor și simptomelor clinice caracteristice. Atât examenul CT cât mai ales RMN permit o identificare a tipului și sediului leziunii și sunt de cele mai multe ori suficiente pentru a permite intervenția neurochirurgicală.

Nu există o atitudine unanim acceptată în ceea ce privește tratamentul herniei de disc. Majoritatea specialiștilor consideră că prima măsură trebuie să fie repausul la pat. Intervenția neurochirugicală este indicată atunci când: 1) în ciuda repausului la pat, durerea este severă și invalidantă și nu răspunde la măsuri terapeutice uzuale medicamentoase, 2) hernia de disc lombară cu compresie anterioară determină o suferință a conului medular cu disfuncție urinară , 3) compresia măduvei spinării determină deficit motor. Există opinii că și deficitul motor cauzat de compresia radiculară ar fi o indicație de intervenție neurochirurgicală imediată, dar, de obicei, pareza care apare în asemenea circumstanțe, se remite spontan, în timp. Pentru a diminua morbiditatea postoperatorie se utilizează tehnici moderne de decompresie microchirurgicală.

SPONDILOZA. Spondiloza este un termen utilizat în descrierea suferinței cronice degenerative a discurilor intervertebrale asociate cu modificări reactive în corpurile vertebrale învecinate. Majoritatea cazurilor de spondiloză nu determină simptome, cu excepția situațiilor în care modificările degenerative determină compresia rădăcinilor sau a măduvei spinării. În aceste situații, semnele și simptomele sunt asemănătoare celor din hernia de disc, dar debutul este mai lent și tratamentul mai dificil .Atât la nivel

cervical cât şi lombar, semnele şi simptomele de compresie a măduvei spinării sau cozii de cal par să fie mai evidente, atunci când se asociază o stenoză a canalului spinal, produsă de procesul de osteofitoză asociat. Semnele şi simptomele *spondilozei cervicale* sunt produse de compresia fie a măduvei spinării, fie a rădăcinilor cervicale şi sunt similare celor provocate de o hernie discală (vezi Tabelul 122-9). Majoritatea pacienţilor prezintă semne de suferinţă fie radiculară, fie medulară, dar nu ambele. Tabloul clasic al *mielopatiei cervicale din spondiloză* constă în durere moderată sau absentă, deficit motor lent progresiv cu atrofie şi fasciculaţii la nivelul membrului superior, mai ales la nivelul musculaturii mici a mâinii, sau parapareză spastică progresivă cu tulburări proprioceptive la nivelul membrelor inferioare. În primul caz tabloul clinic poate să sugereze o scleroză laterală amiotrofică, însă spondiloza cervicală produce tulburări senzitive, mai ales diminuarea simţului vibrator în membrele inferioare, în timp ce în SLA fasciculaţiile apar în arii mai extinse decât cele corespunzătoare câtorva rădăcini motorii. Diagnosticul diferenţial trebuie să mai aibă în vedere şi alte leziuni radiculare sau ale măduvei spinării, compresive.

Când tabloul clinic sugerează o mielopatie cervicală a cărei cauză poate fi o spondiloză cervicală, investigaţia RMN oferă argumentele necesare precizării diagnosticului şi înlocuieşte o metodă clasică, dar mai invazivă, cum este mielografia (Figura 122-4).

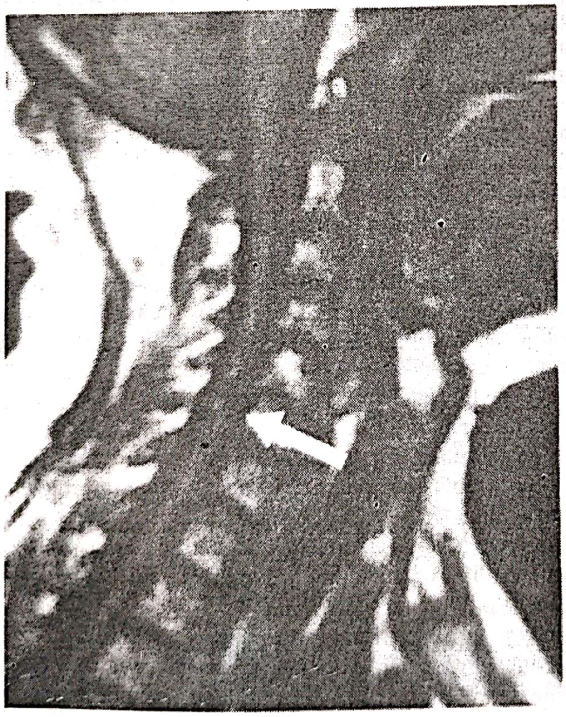


Figura 122-4

Hernie de disc cervicală cu suferinţă medulară. RMN a unui pacient de vârstă medie, cu istoric de parestezii la nivelul membrului superior drept şi parapareză spastică progresivă, fără durere, cu evoluţie de un an. Discul herniat realizează o compresie a măduvei cervicale între C5 şi C6 , uşor vizibilă (săgeata).

TABELUL 122-10 Criterii de diferenţiere între pseudoclaudicaţia neurogenă şi claudicaţia vasculară manifestă la nivelul membrelor inferioare

Funcţia	Neurogenă	Vasculară
Pulsaţiile vaselor în timpul efortului	Prezente	Dispariţia previzibilă şi stereotipă
Reflexe osteodendinoase	Prezente în repaus	Absente în repaus
Temperatură cutanată	Caldă	Rece
RMN sau mielografie CT	Îngustare severă a canalului	Normală
Doppler vascular	Normal	Semnale reduse sau absente
Tratament	Neurochirurgical	Angioplastie

Odată diagnosticul stabilit, tratamentul preferat este cel conservator, cu o moderată tracţiune cervicală şi stabilizare a gâtului prin utilizarea unui guler moale de tip minervă. Dacă tabloul clinic asociază semne neurologice cu caracter progresiv, mai ales deficit motor cu atrofie sau spasticitate trebuie avută în vedere şi terapia neurochirurgicală.

Aceleaşi principii, ca mai sus, se aplică şi *spondilozei lombare*. Simptomele sunt asemănătoare celor din hernia de disc şi apar de obicei la mai multe niveluri. Adesea, pacienţii cu stenoză spinală de etiologie spondilozică sau malformaţie congenitală, dezvoltă o pseudoclaudicaţie a membrelor inferioare. În aceste cazuri mersul declanşează sau accentuează tabloul clinic ce constă în durere, parestezii şi slăbiciune musculară. Toate aceste simptome pot să dispară odată cu încetarea efortului, chiar dacă pacientul păstrează poziţia ortostatică. În timp, tabloul clinic poate să fie accentuat de ortostatismul prelungit şi poate fi ameliorat numai de repaus la pat. Pseudoclaudicaţia la nivelul rădăcinilor ce formează coada de cal poate fi diferenţiată de claudicaţia vasculară intermitentă, pe baza mai multor criterii (Tabelul 122-10). În cazul stenozelor lombare severe tratamentul conservator este de obicei ineficient, fiind preferate laminectomiile decompresive.

Suferinţele acute şi subacute ale plexurilor nervoase periferice

SUFERINŢA PLEXULUI BRAHIAL. Plexul brahial este format din rădăcinile C5-T1, care fuzionează şi formează trunchiurile superior, mijlociu şi inferior la nivelul claviculei, după care se redistribuie în trunchiuri secundare: lateral, medial şi posterior. Tabloul clinic este format din mai multe patternuri ce includ deficit motor, tulburări de sensibilitate şi durere la nivelul membrului superior şi centurii scapulo-humerale. În Tabelul 122-11 sunt prezentate cauzele mai frecvente.

NEVRITA BRAHIALĂ ACUTĂ AUTOIMUNĂ se caracterizează prin debut brusc cu durere importantă, de obicei în teritoriul nervului axilar (regiunea laterală a umărului) care se extinde ulterior la nivelul întregului braţ. Cel mai frecvent sunt afectaţi bărbaţii tineri. Durerea severă cedează, de obicei, în câteva zile, până la o săptămână şi este, de obicei, însoţită de deficit motor proximal al braţului. Cel mai afectat este

TABELUL 122-11 Principalele cauze de suferință a plexurilor nervoase

Brahial
Strivire sau smulgere traumatică
Plexopatia prin compresie posterioară
Sindromul de apertură toracică
Fractura de claviculă şi/sau coastă
Neoplasm de apex pulmonar, metastaze brahiale
Expunere la iradiere
Blocaje nervoase de malpoziție
Neuropatia brahială imună
Lombar
Sarcina
Hemoragii produse de tratamentul cu anticoagulante sau de discrazii sanguine
Neoplasm pelvin, iradiat sau nu
Fractura de bazin şi/sau vertebrală
Abcese paraspinale
Metabolice: inflamatorii, diabet, vasculite

muşchiul dințat anterior, dar şi alți muşchi ai centurii scapulo-humerale (deltoid etc.) pot prezenta deficit motor. Ocazional, deficitul cuprinde atât membrul superior, cât şi hemidiafragmul ipsilateral. Tulburarea de sensibilitate este de obicei limitată la teritoriul de distribuție al nervului axilar. Deficitul motor poate fi prezent timp de săptămâni până la luni şi poate fi acompaniat de atrofii severe ale musculaturii centurii. Recuperarea completă apare, la majoritatea pacienților, în decurs de câteva luni, până la 2-3 ani. Suferința a fost uneori asociată unor infecții ale căilor respiratorii superioare sau imunizări, dar cel mai adesea nu poate fi precizată nici o astfel de entitate în antecedente.

SUFERINȚA PLEXULUI LOMBOSACRAT. Plexul lombosacrat este format din rădăcinile spinale T12-S3, fiind la originea nervilor femural, sciatic şi opturator. Manifestarea clinică a acestei suferințe constă în durere şi deficit motor în segmentul anterior proximal (femural) al membrului inferior, sau pe fața posterioară a coapsei şi regiunii pelvine. Tabelul 122-11 prezintă cauzele frecvente de suferință.

Nevropatii de compresie cronice

În traiectul lor spre periferie, mulți nervi străbat culoare înguste unde pot fi supuşi unei compresiuni cronice în canale fibro-osoase, cuduri sau striviri la nivelul articulațiilor sau structurilor osoase, sau compresii repetate traumatice.

TABELUL 122-12 Localizări frecvente ale încarcerărilor nervilor periferici

Nervul median
Tunel carpian – pumn
Muşchiul pronator – cot
Nervul ulnar
Cot
Pumn
Nervul radial – şanț humeral
Plexul brahial – apertura toracică
Nervul sciatic – fesier (creasta sciatică)
Nervul peroneal – fosa polplitee
Nervul femural cutanat lateral – ligamentul inghinal
Rădăcina cervicală şi lombară – canal intervertebral

Tabelul 122-12 prezintă cauzele majore ale neuropatiilor de compresie.

SINDROMUL DE APERTURĂ TORACICĂ ŞI COASTĂ CERVICALĂ. Plexul brahial, în traiectul sau prin apertura toracică, poate fi comprimat de o coastă cervicală sau de un țesut fibros muscular sau osos. Compresia apare, de obicei, când brațul este în abducție şi poate să afecteze atât plexul cât şi artera subclavie. Tabloul clinic este format de parestezii la nivelul degetelor IV-V şi în măsură mai mică deficit motor sau atrofii ale muşchilor mici ai mâinii. Tulburările de sensibilitate se remit, în general, la corectarea poziției şi evitarea abducției. Rezecția chirurgicală a primei coaste sau a benzii fibroase aflate la originea sindromului are uneori efect benefic, dar indicațiile şi rezultatele sunt controversate.

SINDROMUL DE TUNEL CARPIAN. Numărul, în creştere, al persoanelor care îşi desfăşoară activitatea dactilografiind pe maşini de scris sau computer a determinat transformarea acestui sindrom într-o cauză majoră de morbiditate. În circumstanțele clasice, nervul median poate fi strivit la nivelul articulației pumnului în momentul traversării prin retinaculul flexorilor. Simptomele sunt reprezentate de parestezii, senzație de arsură în mână şi degete, în teritoriul aferent nervului median (police, index, deget III şi jumătatea laterală a degetului IV). Unii pacienți afirmă că simt parestezii în toate degetele, dar acest lucru este dificil de confirmat prin examenul obiectiv. Durerea şi paresteziile sunt mai severe în cursul nopții şi adesea întrerup somnul. Durerea este mai frecventă la nivelul articulației pumnului, dar poate iradia şi în antebraț şi mai rar spre umăr. Atât durerea, cât şi paresteziile sunt accentuate de mişcările în articulația mâinii. În anumite cazuri, simptomele pot să persiste timp îndelungat (ani) fără a fi însoțite de semne obiective de leziune a nervului median. În alte situații, tulburarea de sensibilitate poate să apară la nivelul vârfurilor degetelor şi să fie însoțită de deficit motor – care se dezvoltă progresiv în teritoriul nervului median, cu atrofie a eminenței tenare.

Există şi alte activități predispozante pentru sindromul de tunel carpian cum ar fi: grădinăritul, zugrăvitul. Alte cauze includ: sarcina, mixedemul, acromegalia, artrita reumatoidă, amiloidoza primară.

Diagnosticul se bazează pe simptome, semne clinice şi pe investigații electrofiziologice ce pun în evidență, prin studiul vitezei de conducere nervoasă, blocul de conducere la nivelul articulației pumnului. Dacă măsurile inițiale, de repaus şi terapie medicamentoasă, nu dau rezultate favorabile, rezolvarea eficientă a suferinței se realizează prin secționarea ligamentului transvers al carpului şi decompresiunea nervului.

PARALIZIA ULNARĂ. Nervul ulnar poate fi încarcerat la nivelul cotului (tunelul cubital) sau al pumnului. Suferința poate apare chiar la ani după o fractură supracondiliană de humerus prost consolidată, cu hiperostoză (paralizie ulnară tardivă). Spre deosebire de tabloul clinic al sindromului de tunel carpian, în paralizia ulnară prin încarcerare pe primul plan se află deficitul motor şi atrofia musculară. Pacientul sesizează atrofia primului spațiu interosos dorsal şi dificultățile în utilizarea degetelor. La acestea se pot adăuga parestezii la nivelul degetelor IV, V şi pe marginea ulnară a mâinii.

MERALGIA PARESTEZICĂ. Este cea mai pură formă de

mononeuropatie senzitivă. Se datorează compresiei nervului cutanat lateral al coapsei în trecerea lui pe sub ligamentul inghinal. Tulburarea de sensibilitate constă în parestezii şi senzaţie de arsură care apare pe faţa laterală a coapsei, uneori provocate de mers sau ortostaţiune prelungită. Ameliorarea se produce frecvent spontan, iar alteori concomitent cu scăderea în greutate. Un sindrom similar afectează faţa dorsală a policelui în urma compresiei nervului radial (banda compresivă, brăţara etc.).

Neuropatii focale infecţioase

Nervii cranieni şi rădăcinile ce constituie coada de cal pot fi afectate de meningita bacteriană acută, meningita subacută (tuberculoasă), sau mai rar meningita cronică (fungică). Cele mai frecvente infecţii ale sistemului nervos periferic sunt reprezentate de herpes zoster, lepră, boala Lyme şi SIDA

Neuropatii vasculare

Diverse suferinţe ale vaselor mici sau medii pot determina ischemia sau infarctizarea izolată a nervilor periferici. Cea mai frecventă este mononeuropatia care apare în diabet. Mononeuropatia sau neuropatia multiplex apare ca o complicaţie precoce sau ca prim semn al periartritei nodoase. Mai puţin frecvent, această suferinţă nervoasă periferică însoţeşte artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, angeita imună, sindromul Sjögreen sau granulomatoza Wegener. Neuropatiile vasculare se caracterizează prin deficit motor sau tulburare de sensibilitate, cu debut acut, în teritoriul unuia sau mai multor nervi periferici. Funcţie de intensitatea procesului de afectare vasculară, deficitul neurologic se poate ameliora în săptămâni sau luni, după care poate afecta un alt nerv, la distanţă. Rareori, în cazuri severe, suferinţa se manifestă pe mai mulţi nervi simultan, căpătând aspectul mai curând al unei polineuropatii decât a unei monoenruopatii multiplex. Anamneza atentă poate să pună, însă, în evidenţă debutul acut caracteristic mononeuropatiei.

POLINEUROPATII

Polineuropatii inflamatorii sau imune

SINDROMUL GUILLAIN-BARRE. Există forme de polineuropatii acute şi cronice care au la bază un mecanism cunoscut sau presupus imun (Tabel 122-13). Mecanismul disfuncţiei neurologice este o demielinizare iniţiată de un anticorp antimielină antiganliozid.

TABELUL 122-13 Neuropatii periferice autoimune

Neuropatii inflamtorii acute (SGB)
Demielinizantă
Axonală
De nervi cranieni (forma Miller Fisher)
Neuropatii inflamatorii demielinizante cronice
Neuropatie senzitivă subacută (paraneoplazică)
Neuropatia cu paraproteinemie
Plexopatia brahială acută
Senzitivo-motorie
Motorie pură

Cea mai frecventă din aceste suferinţe este sindromul Guillain-Barre (SGB – sau polineuropatia postinfecţioasă acută). SGB cunoaşte o incidenţă maximă la pacienţi de vârstă tânără sau medie şi afectează în egală măsură reprezentanţii tuturor raselor şi ambelor sexe. Suferinţa se caracterizează printr-o neuropatie motorie rapid progresivă, care paralizează întreaga musculatură, inclusiv cea implicată în funcţia respiratorie, precum şi/sau a nervilor cranieni. Tulburările de sensibilitate sunt, în general, de mai mică intensitate decât suferinţa motorie, şi se pot limita la parestezii la nivelul extremităţilor. Numai în cazuri rare tulburările de sensibilitate sunt pe primul plan. *Polineuropatia acută de nervi cranieni* cu sau fără afectarea netă şi a nervilor periferici spinali este provocată de existenţa unor anticorpi antigangliozidici. Durerea este o manifestare obişnuită în SGB, ca şi un anumit grad de disfuncţie autonomă. Mulţi pacienţi prezintă hipertensiune sau aritmii cardiace aflate la originea majorităţii deceselor (5%).

În mod obişnuit, pacienţii care prezintă SGB relatează în antecedentele apropiate (2-3 săptămâni) o infecţie respiratorie sau gastrointestinală uşoară. Alţi factori predispozanţi sunt intervenţiile chirurgicale şi boala Hodgkin. Semnul dominant îl reprezintă deficitul motor, cu o evoluţie ascendentă dinspre membrele inferioare spre cele superioare, în 10-15%, dintre cazuri, asociindu-se şi parestezii cu aceeaşi distribuţie. Pacienţii sunt afebrili. Evoluţia tipică este reprezentată de progresia ascendentă în decurs de ore sau zile. Aproximativ 10% dintre pacienţi asociază tulburări de deglutiţie, iar 1-20 % dezvoltă insuficienţă respiratorie. Investigaţiile biologice scot în evidenţă o limfocitoză moderată a LCR (20 limfocite/mm^3), iar în decurs de câteva zile – o creştere semnificativă a proteinorahiei până la 100 mg/dl, de obicei fără pleiocitoză asociată (disociaţie albumino-citologică). În majoritatea cazurilor, deficitul motor se ameliorează în decurs de câteva săptămâni până la câteva luni. Pacienţii care necesită protezare respiratorie sau monitorizare cardio-vasculară au o evoluţie mai lentă, şi de multe ori un deficit motor minor definitiv, acesta fiind motivul unei spitalizări prelungite. Diagnosticul prompt şi corect permite instituirea rapidă a manevrelor terapeutice adecvate (plasmafereza sau imunoglobuline i.v.), ceea ce face posibilă oprirea sau încetinirea evoluţiei şi recuperarea mai rapidă. Tratamentul cortocosteroid nu şi-a dovedit eficienţa, iar uneori a determinat chiar agravări ale bolii.

VARIANTE ALE SGB. Există două forme de polineuropatie acută imună asemănătoare cu SGB în ceea ce priveşte debutul rapid, relaţia cu o suferinţă minoră în antecedente, suferinţa clinică simetrică şi reversibilitatea după tratament cu imunoglobuline i.v. şi plasmafereza. Neuropatia cu ataxie şi oftalmoplegie afectează mai ales nervii oculomotori, alţi nervi cranieni şi sensibilitatea proprioceptivă la nivelul membrelor inferioare. O altă formă , mult mai severă, produce o neuropatie axonală noninflamatorie acută. Tabloul clinic de debut şi evoluţie a acestei forme seamănă cu forma clasică de SGB. Tratamentul imun prompt reuşeşte să oprească procesul patologic, dar odată paraliziile instalate , recuperarea acestora se realizează în luni sau ani, sau niciodată. Studiile epidemiologice au pus în evidenţă o legătură strânsă cu o infecţie antecedentă cu campylobacter. Cea mai mare prevalenţă a bolii a fost întâlnită la copiii din China.

NEUROPATIA MOTORIE MULTIFOCALĂ. Această suferință rară afectează mai ales bărbații tineri, cu un debut insidios ce constă în deficit motor distal asimetric, asociat cu atrofie musculară minimă și fasciculații, dar fără tulburări de sensibilitate. Se presupune că ar avea o patogenie autoimună. Deficitul motor precede de obicei atrofia musculară, reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau absente, iar spasticitatea este absentă. Diagnosticul este sugerat de instalarea progresivă a manifestărilor și de studiile electrofiziologice care arată o conducere lentă la nivelul nervilor periferici. Tratamentul specific suferințelor autoimune nu a dat rezultate consecvente.

NEUROFIBROMATOZA. Suferința reprezintă o boală ereditară, dar cu o rată crescută a mutațiilor, ceea ce determină un procent ridicat de cazuri sporadice (40-60%). Există două forme de boală.

Neurofibromatoza 1 (boala won Recklinghausen) este provocată de o anomalie a neurofibrominei sintetizată de către o genă situată pe locusul 17q11.2. Aspectul clinic caracteristic este dat de leziunile cutanate pigmentate (pete "cafea cu lapte"), tumori multiple ale nervilor periferici spinali sau cranieni (neurofibroame formate prin proliferarea fibroblastelor din celulele tecii neurilemale), tumori cutanate și frecvent meningeoame intracraniene. Se remarcă o strânsă asociere cu feocromocitomul, boală chistică pulmonară, suferința vasculară renală provocată de hipertensiune, displazia fibroasă osoasă, carcinomul tiroidian sau alte tumori ale glandelor endocrine. Tumorile se pot dezvolta în regiunea plexurilor brahial sau sacrat, și pot produce neurinoame plexiforme care să evolueze spre sarcoame maligne. S-a remarcat, de asemenea, în asociere o creștere a incidenței astrocitoamelor și glioblastoamelor intracraniene. În unele cazuri, suferința asociază o hidrocefalie obstructivă (necomunicantă) prin stenoza de apeduct Silvius.

Neurofibromatoza 2 reflectă un defect la nivelul unei proteine genetic exprimate pe locusurile 22q11.21-13.1. Mai puțin frecventă decât neurofibromatoza 1, boala se caracterizează prin neurinoame de nerv acustic bilaterale. Manifestările cutanate pot fi absente, dar meningeoamele și neurofibroamele spinale apar cu frecvență crescută.

SCLEROZA TUBEROASĂ. Această boală neurocutanată este ereditară, cu transmitere autosomal dominantă. Triada caracteristică, prezentă spre sfârșitul copilăriei, este formată din nevi faciali (adenoame sebacee), epilepsie și retard mental, toate ca urmare a unui defect a proteinei tuberinice situate pe locusul 16p13.3. Cazurile fruste pot pune probleme de diagnostic diferențial cu epilepsia copilului și adolescentului, dar examinarea fundului de ochi poate pune în evidență noduli la nivelul retinei, care par de origine malignă, dar care de fapt sunt involutivi și similari structural cu adenoamele sebacee. Unii pacienți dezvoltă glioame intracraniene sau de nerv optic. S-au mai întâlnit, în asociere cu semnele prezentate, tumori cardiace (rabdomioame), renale sau endocrine.

BOALA STURGE-WEBER. Aceasta este o formă sporadică de manifestare a unei malformații congenitale ce afectează sistemul microcirculator venos cefalic. Hemangioamele capilare afectează mai ales dermatoamele trigeminale ale feței, fiind acompaniate de malformații similare la nivelul meningelor și cortexului cerebral. Diagnosticul este sugerat de manifestarea cutanată. La acestea se pot asocia crize epileptice focale motorii sau generalizate și retard mental, fiind necesar uneori tratament antiepileptic. Leziunea cutanată se pretează uneori la tratament de chirurgie plastică.

BOALA VON HIPPEL-LINDAU. Este o suferință ereditară cu transmitere autosomal dominantă caracterizată prin hemangioblastoame ale emisferelor cerebeloase care asociază angioame ale retinei și degenerescențe chistice ale rinichiului și pancreasului. Studii recente au localizat gena anormală la nivelul cromozomului 3p25 într-o localizare ce asociază carcinomul renal. Hemangioblastomul poate apare uneori la nivelul emisferelor cerebrale sau măduvei spinării. Ca manifestări asociate, au fost descrise feocromocitomul, policitemia și diverse forme de neoplasm.

BIBLIOGRAFIE

Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Mardsen CD (eds.): Neurology in Clinical Practice. 2nd ed. Chapters 79-82. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995.

Brown RH: Amyotrophic lateral sclerosis: Recent insights from genetics and transgenetic mice. Cell 1995; 80: 687- 692.

Brown RH: Superoxide dismutase and familial amyotrophic lateral sclerosis: New insights into mechanism and treatment. Ann Neurol 1996; 39: 145-146.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Podulsio Jf (eds.): Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993.

Gomez MR: Neurocutaneous diseases. *In* Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds.): Neurology in Clinical Practice. Boston, Butterworth- Heinemann, 1995, pp 1561-1582.

Schaumberg HH, Berger AR, Thomas PK (eds.): Disorders of Peripheral Nerves. 2nd ed Philadelphia, FA Davis, 1992.

123

Boli ale joncțiunii neuromusculare şi muşchilor scheletici

A. Boli ale joncțiunii neuromusculare

Există mai multe forme de anomalii care pot determina difuncţia sau boala joncţiunii neuromusculare:

1. Suferinţa receptorilor postsinaptici produce miastenia gravis.
2. Deficitul de eliberare al acetilcolinei caracterizează sindromul miastenic Eaton-Lambert ca şi efectul toxinei botulinice sau altor toxice chimice.
3. Acţiunea depolarizantă sau nonpolarizantă a acetilcolinei la nivelul mecanismelor receptorilor musculari poate fi blocată de diverse droguri sau otrăvuri, cea mai cunoscută fiind curara.

Suferinţa joncţiunii neuromusculare se caracterizează prin oboseală şi scădere de forţă la nivelul muşchilor, astfel încât contracţia musculară repetitivă induce creşterea deficitului muscular. În anumite tipuri de boli sunt afectaţi şi muşchii respiratori şi cei din teritoriul nervilor cranieni. Anumite medicamente pot declanşa sau accentua o suferinţă preexistentă a joncţiunii neuromusculare. Astfel este cazul depresiei respiratorii post intervenţie chirurgicală. Formele importante de boli din această categorie sunt prezentate în Tabelul 123-1.

MIASTENIA GRAVIS

Miastenia gravis este o boală autoimună, produsă de anticorpi circulanţi, ce determină distrugerea receptorilor de acetilcolină de la nivelul membranei postsinaptice musculare. Suferinţa poate să apară singură sau în asociere cu alte boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic şi hipertiroidismul. Se asociază, de obicei, cu o suferinţă a glandei timice: hiperplazie (65%) sau timom (10-15%). Miastenia gravis este însoţită de acumulare de limfocite în muşchi şi în alte organe, de creştere a frecvenţei anticorpilor nespecifici împotriva antigenilor nucleari şi de prezenţa anticorpilor antitiroidieni. Există două dovezi ale rolului major pe care îl joacă anticorpii circulanţi în producerea deficitului motor: 1) transferul transplacentar produce miastenie la nou născuţi din mame ce prezintă miastenie cu suferinţă bulbară. Simptomele persistă, la copil, până la dispariţia anticorpilor transmişi de la mamă (de obicei o săptămână până la o lună); 2) plasmafereza are un efect favorabil în cazurile de miastenie gravis.

Miastenia gravis poate să debuteze la orice vârstă, inclusiv la nou născut, dar la adultul tânăr incidenţa este de trei ori mai mare la femei faţă de bărbaţi, în timp ce la vârstnici raportul între sexe este egal. Majoritatea cazurilor sunt sporadice. Boala este caracterizată prin oboseala şi slăbiciune musculară. Deficitul muscular debutează de obicei în musculatura extrinsecă oculară, cu ptoză şi diplopie. Simptomatologia poate rămâne localizată la nivel ocular sau se poate generaliza, fiind de intensitate variabilă – de la minoră la severă (tabel 123-2). Simptomele devin mai intense în a doua jumătate a zilei, proporţional cu activitatea musculară (de exemplu utilizarea musculaturii oculare extrinseci în timpul şofatului sau cititului). Ameliorarea simptomatologiei este legată de relaxarea musculară. Afectarea musculaturii bulbare se exprimă prin dificultăţi în deglutiţie, masticaţie sau fonaţie ce devin mai evidente după efort în teritoriul musculaturii respective. Dacă deficitul muscular se extinde la nivelul membrelor, el este mai net exprimat proximal decât distal. Suferinţa respiratorie, singură sau în combinaţie cu tulburările de deglutiţie, este cea mai severă formă de manifestare, care poate apare chiar şi la pacienţii cu o formă limitată de boală în condiţiile unei infecţii respiratorii.

Aspectul tipic al desfăşurării bolii, relevat de anamneza ca şi examinarea clinică, permit stabilirea diagnosticului. Pentru a pune în evidenţă oboseala musculară şi deficitul consecutiv se utilizează manevre ce implică mişcări repetate ale musculaturii extrinseci oculare sau ale altor grupe musculare. De exemplu, dacă se indică unui pacient să privească fix un obiect, după 30 sau 40 de secunde se poate produce ptoza palpebrală şi strabismul divergent. La un pacient simptomatic, injectarea intravenoasă a edrofoniumului (Tensilon), un agent anticolinesterazic, duce la o ameliorare rapidă a tabloului clinic şi o creştere a forţei musculare timp de câteva minute, până la epuizarea efectului medicamentului. Diagnosticul este cert atunci când apare o

TABELUL 123-1 Boli ce afectează transmisia neuromusculară

Autoimune	
	Miastenia gravis
	Sindromul miastenic Eaton-Lambert
Toxice	
	Botulism
	Înțepături de insecte
	Induse de medicamente
	Intoxicație cu pesticide (organofosforice)
Congenitale	
	Miastenia infantilă familială (autosomal recesivă)
	Deficit de eliberare de colinesterază (autosomal recesivă)
	Sindrom de canal lent (autosomal sau x-lincată recesivă)
	Deficit de receptor de acetilcolină (autosomal recesivă)
	Sindromul de conducere crescută prin canal rapid (autosomal recesivă)
	Diminuție de vezicule sinaptice și eliberare redusă de cuante (probabil autosomal recesivă)
	Probabila anormalitate de interacțiune între acetilcolină și receptor (probabil autosomal recesivă)

ameliorare semnificativă a tabloului clinic. Rezultate fals pozitive pot să apară atunci când pacientul dezvoltă un efort muscular crescut în timpul testului, și poate fi identificat ca un răspuns similar celui placebo. Uneori deficitul muscular de mare intensitate poate să apară ca refractar la testul cu edrofoniu, luând aspectul unui rezultat fals negativ. Teste adiționale, cum ar fi cele electromiografice, permit susținerea diagnosticului. Stimularea repetitivă a nervului determină o scădere rapidă a potențialului de acțiune muscular, fiind exprimarea electrică a oboselii musculare. Alte teste electrofiziologice sunt descrise în referințele bibliografice. Dintre pacienții cu miastenia gravis 80-90% au un titru crescut de anticorpi antireceptori de acetilcolină. Sunt rare cazurile de rezultate fals pozitive, deși pacienții în remisiune clinică pot continue să prezinte titruri crescute de anticorpi.

Diagnosticul de miastenia gravis trebuie să fie diferențiat de cel de *neurastenie* (care este o senzație subiectivă de slăbiciune și oboseală provocată de o suferință psihiatrică) ca și de alte miopatii și neuropatii. În susținerea diagnosticului de mare importanță sunt testele farmacoclinice și electrofiziologice.

Tratamentul miasteniei vizează câteva obiective: (1)creșterea eficienței acetilcolinei eliberate la nivelul joncțiunii neuromusculare cu ajutorul drogurilor anticolinesterazice ca neostigmina și pridisotimina. Administrarea în exces a acestora poate determina deficit muscular, deoarece inhibitorii colinesterazei determină un bloc de depolarizare la nivelul joncțiunii neuromusculare. În plus, eliberarea în exces a acetilcolinei poate determina crampe abdominale. Deoarece receptorii acetilcolinei de la nivelul sistemului nervos autonom sunt de tip muscarinic, ei pot fi blocați de către produși orali de tip atropină, fără afectarea receptorilor neuromusculari nicotinici. (2)Înlăturarea anticorpilor circulanți. Plasmafereza s-a dovedit eficientă în tratamentul de scurtă durată la majoritatea pacienților cu miastenie. Uneori este utilizată în cazurile cu deficit sever, obținându-se o ameliorare cu durata de câteva zile până la câteva săptămâni. (3) Aproximativ 85% dintre pacienții cu titruri crescute de anticorpi au prezentat o ameliorare semnificativă a bolii după timectomie, terapie ce trebuie avută în vedere la toți pacienții cu miastenie generalizată. Altă metodă de a diminua producția de anticorpi este utilizarea agenților imunosupresori: corticosteroizii sau azatioprina. Corticosteroizii în doze mari pot, uneori, amplifica simptomele miasteniei. Acest efect nedorit este diminuat prin începerea curei cu doze mici de cortizon și creșterea progresivă, lentă. După câteva zile sau 1-2 săptămâni se constată ameliorarea tabloului clinic. Pacienții cu miastenie pot prezenta agravări ale tabloului clinic, mai ales în contextul unor infecții respiratorii asociate. În astfel de cazuri, este preferabilă internarea lor în unități de terapie care pot asigura asistența respiratorie, terapie vizând mai ales plasmafereza ca metodă de rezolvare a unor astfel de crize miastenice.

SINDROMUL MIASTENIC EATON-LAMBERT

Sindromul miastenic Eaton-Lambert este o suferință autoimună rară, în care anticorpii determină reducerea receptorilor de tip canale de calciu voltaj-dependente de la nivelul joncțiunii neuromusculare. Stimularea repetitivă a nervului determină o facilitare (creștere) a potențialului de acțiune muscular și nu o reducere a acestuia. În aproape 2/3 din cazuri suferința este un fenomen paraneoplazic asociat cancerului pulmonar cu celule mici. În celelalte cazuri substratul nu poate fi precizat. Pacienții reclamă deficit muscular proximal al membrelor, mai ales în membrele inferioare și oboseală musculară crescută. La acestea se adaugă parestezii ale degetelor, uscăciunea gurii și impotența la bărbați. Examenul clinic decelează deficit motor proximal, dar forța musculară poate crește în timpul contracției susținute (expresia clinică a fenomenului de facilitare electrică). Reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau absente, mai ales cele rotuliene și achiliene. Uneori se poate constata o ușoară ptoză palpebrală, dar fără alte afectări în sfera nervilor cranieni. Diagnosticul este stabilit pe baza anamnezei, examinării clinice și EMG. În cazul asocierii cu cancerul pulmonar suferința joncțiunii neuromusculare poate să preceadă cu luni, până la ani, semnele neoplasmului. Ca și în miastenia gravis, plasmafereza poate să inducă ameliorarea simptomelor.

TABELUL 123-2 Clasificarea miasteniei gravis

I. Miastenie oculară
IIA. Miastenie generalizată formă ușoară cu evoluție lentă, fără crize, responsivă la tratament.
IIB. Miastenie generalizată moderată cu afectare severă a musculaturii scheletice și bulbare, dar fără crize; răspuns la tratament mai puțin satisfăcător.
III. Miastenie acută fulminantă, cu progresie rapidă și severă a simptomelor cu crize respiratorii și răspuns slab la tratament. Incidența crescută a timoamelor. Mortalitate mare.
IV. Miastenie severă tardivă. Se manifestă ca III, dar apare după 2 ani de evoluție a formelor din grupa I sau II. Mortalitate mare.

ALTE SUFERINȚE ALE JONCȚIUNII NEUROMUSCULARE

Sindromul canalelor lente este o formă rară de boală autosomal dominantă care are ca substrat o activitate lentă la nivelul receptorilor de acetilcolină ai canalelor ionice. Se poate manifesta la adult, cu slăbiciune musculară , oboseală şi atrofii musculare la nivel cervical al centurii scapulo-humerale şi antebraţului, dar şi cu posibilă extensie la alte grupe musculare, inclusiv cele inervate de nervii cranieni. Tabloul clinic este asemănător miasteniei gravis, inclusiv în ceea ce priveşte decrementul – pus în evidenţă de examenul EMG, dar tratamentul cu anticolinesterază nu este la fel de benefic în ameliorarea suferinţei clinice.

Botulismul este provocat de exotoxina *Clostridium Botulinum* , care declanşează suferinţa în urma ingestiei de alimente contaminate şi conservate. Toxina interferă cu eliberarea de acetilcolină, la nivelul joncţiunii neuromusculare. Tabloul clinic debutează în zilele următoare ingestiei şi constă în tulburări de vedere, diplopie, tulburări de masticaţie şi deglutiţie. Simptomele gastro-intestinale pot precede semnele neurologice, iar paralizia musculaturii se extinde rapid, afectând mai ales musculatura suplinită de nervii cranieni şi pe cea respiratorie, şi în măsură mai mică musculatura membrelor. Fibrele pupiloconstrictoare sunt afectate precoce, determinând o tulburare de acomodare a vederii. Dacă se efectuează în stadiile iniţiale un examen EMG , se poate constata o tulburare a transmisiei neuromusculare asemănătoare sindromului miastenic. Decesul poate surveni datorită paraliziei respiratorii, în absenţa măsurilor prompte şi adecvate de protezare ventilatorie. Tabloul clinic este asemănător formei oftalmoplegice a sindromului Guillain-Barre, dar diagnosticul diferenţial este posibil având în vedere factorul epidemiologic (consumul de alimente din conserve), debutul brusc, modalitatea de evoluţie şi valorile normale ale proteinorahiei. Recuperarea sindromului neurologic poate fi completă, în condiţiile terapiei prompte şi adecvate.

Paraliziile secundare înţepăturilor paraziţilor au ca substrat o blocare a transmisiei influxului nervos la nivelul joncţiunii neuromusculare. Majoritatea cazurilor apar la copii, mai ales fetiţe, la care înţepăturile situate în zona de inserţie a părului pot trece neobservate. După 5 sau 6 zile apar progresii, parestezii şi deficite motorii care evoluează până la stadiul de paraparezăflască, cu afectare inclusiv a musculatorii respiratorii şi a nervilor cranieni. Proteinorahia este normală, iar tulburarea neurologică se remite prompt după îndepărtarea parazitului.

Aminoglicozidele intervin rar în afectarea transmisiei neuromusculare. Cea mai frecventă manifestare este apneea postoperatorie fără semne de paralizie, mai ales în prezenţa unei insuficienţe renale care facilitează un nivel seric crescut al antibioticului. Unii pacienţi pot să prezinte însă tetraplegie flască, care răspunde la administrarea de calciu şi chinidină. Alte preparate medicamentoase care pot să exacerbeze sindroamele miastenice sunt: tetraciclina, antiaritmicele (procainamida, chinidina), betablocantele (propranolol, timolol), fenotiazinele, litiumul, trimetafanul, metoxifluranul şi magneziul administrat parenteral.

Pesticidele organofosforice conţin anticolinesteraze cu efect prelungit, care provoacă deficite motorii şi manifestări delirante prin desensibilizarea receptorilor acetilcolnei. Tabloul clinic este reversibil după administrarea de atropină şi pralidoxin.

Există şi boli congenitale sau cu transmitere ereditară ce afectează joncţiunea neuromusculară şi pot determina paralizii la nou-născuţi şi sugari, dar acestea sunt rare.

BIBLIOGRAFIE.

Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds.): Myology, Basic and Clinical. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1769-1835.

B. Boli ale musculaturii scheletice

Musculatura scheletică poate fi afectată direct – în cazul bolilor primare musculare cu suferinţă a structurii acesteia, sau secundar – în cadrul unor boli sistemice. Majoritatea miopatiilor se caracterizează prin deficit muscular (cel mai adesea proximal, dar posibil şi distal) şi atrofie musculară (uneori pseudohipertrofie). Miopatiile pot fi diferenţiate de neuropatii în urma examenului clinic, determinării enzimelor serice şi examenului EMG (tabel 123-3).

Pentru a face diagnosticul unei miopatii, de cele mai multe ori este necesară o biopsie musculară completă cu studii biochimice şi de microscopie electronică. Tehnicile de diagnostic genetic moderne permit identificarea purtătorilor şi diagnosticul prenatal, în majoritatea cazurilor de distrofie.

Tabelul 123-4 prezintă o clasificare a miopatiilor, funcţie de caracteristicile clinice. O discuţie mai aprofundată

TABELUL 123-3 Criterii clinice de diagnostic diferenţial între boli musculare şi neurogene

	Miopatie	Neuropatie-neuronopatie
Distribuţia deficitului	Proximal şi simetric	Fie distal şi simetric, fie cu distribuţie radiculară, mono- sau multifocală
Atrofii	Tardive, moderate	Precoce şi importante
Debut	Gradat	Rapid
Fasciculaţii	Absent	Adesea prezente
Reflexe osteotendinoase	Diminuate/absente tardiv	Absente precoce
Durere	Difuză, în miozită	Focală, în suferinţe de nerv sau rădăcină
Crampe musculare	Rare	Frecvent
Tulburări de sensibilitate	Absente	Frecvent prezente
Enzime musculare	Crescute	Normale sau uşor crescute

După Engel A.G. General approach to muscle diseases. In Bennett JC, Plum F (eds.) Cecil Textbook of Medicine 20th ed. Philadelphia, WB Saunders 1996 p.1260.

TABELUL 123-4 Miopatii

- Distrofii musculare (vezi Tabel 123-5)
- Miotonii (vezi Tabel 123-6)
- Miopatii inflamatorii
  - Infecțioase (toxoplasmoză, trichineloză, virale)
  - Imune: polimiozită, dermatomiozită, miozita cu incluzii celulare, sarcoidoza, polimialgia reumatică, sindroame eozinofilice
- Miopatii endocrine (vezi capitol X)
  - Hiper sau hipotiroidism
  - Hiperparatiroidism
  - Hiperadrenalism (glucocorticoizi)
  - Hiperpituitarism
- Paralizii periodice (vezi tabel 123-7)
- Miopatii metabolice
  - Boli cu stocaj de glicogen
  - Boli cu stocaj lipidic
  - Boli mitocondriale
- Boli musculare congenitale
- Miopatii induse de droguri și toxine

în ceea ce privește miopatiile și identificarea a peste 25 de gene anormale care determină boli musculare este prezentată în capitolul lui A.G. Engel din Textbook of Medicine, 20th edition.

DISTROFIILE MUSCULARE

Distrofiile musculare (tabel 123-5) sunt miopatii ereditare caracterizate prin deficit de forță musculară, cu debut de obicei în copilărie.

Distrofia Duchenne este o boală ereditară cu transmitere X-lincată recesivă ce afectează mai ales băieții (mai rar fetițele), caracterizată prin deficit muscular, nedureros, mai evident la nivelul musculaturii centurii pelviene și coapselor decât la nivelul centurii scapulo-humerale și extremității membrelor.

TABELUL 123-5 Principalele distrofii musculare și localizarea genei anormale

Distrofia	Localizarea genei
Distrofii X-lincate recesive	
Distrofia Duchenne/Becker	Xp21
Distrofia Emery-Dreifuss cu contracturi articulare, paralizii atriale	Xq28
Distrofii autosomal recesive	
Distrofia musculară severă a copilului (a centurilor)	13q12
Distrofia musculară scapulohumerală (a centurilor)	15q
Distrofiile musculare distale autosomal recesive	Mai multe gene
Distrofiile musculare congenitale	Mai multe gene
Distrofiile autosomal dominante	
Distrofia miotonică	19q13
Distrofia facioscapulohumerală	4q35
Distrofia scapuloperoneală autosomal dominantă	
Distrofia centurilor cu instalare la maturitate predominant moștenită	5q
Distrofia oculofaringeană	
Distrofiile distale autosomal dominante	Mai multe gene

Gena anormală, situată la nivelul locusului p21 pe cromozomul X, nu permite producerea *distrofiei*, o proteină de 400kd în absența căreia calciul intră în celula musculară și determină distrucția acesteia. Boala apare evidentă în momentul în care copilul începe să meargă (în jurul vârstei de 18 luni). Copiii afectați nu pot să alerge, iar ridicarea din poziția culcat se face prin sprijinul mâinilor pe sol și apoi pe genunchi (semnul Gowers). În timp apar pseudohipertrofii ale musculaturii gambelor. Treptat, deficitul muscular devine mai sever, astfel încât la vârsta adolescenței pacienții sunt imobilizați în scaun cu rotile. Boala asociază și un grad de întârziere în dezvoltarea mentală și mulți pacienți prezintă un grad variabil de atrofie cerebrală. Decesul se produce, în general, spre sfârșitul adolescenței. Un diagnostic precoce, chiar și în absența semnelor caracteristice bolii, poate fi stabilit pe baza titrului crescut al cretinkinazei serice. Boala prezintă o rată crescută a mutației, astfel încât în aproximativ 2/3 din cazuri în familia pacientului nu există cazuri similare de boală. Toate eforturile de a găsi o terapie de substituție adecvată au eșuat. Distrofia Duchenne trebuie diferențiată de alte două forme de distrofie similare: *Distrofia Becker*, care se datorează unei anormalități a distrofinei și nu absenței ei. Boala este transmisă X-lincat, dar debutul este tardiv, în copilărie sau adolescență, iar evoluția este mai lentă și intermitentă (astfel, încât, se descriu cazuri fără invalidare în viața adultă). *Distrofia Emery-Dreifuss* are, de asemeni, debut mai târziu și evoluție mai benignă decât distrofia Duchenne. Pseudohipertrofia este absentă, iar enzimele serice musculare sunt normale sau numai ușor crescute. Decesul se poate produce datorită unor aritmii cardiace asociate.

Distrofia centurilor se referă la un grup de boli ce afectează musculatura centurilor, pelvină și scapulo-humerală, ce debutează în copilărie sau adolescență. Afectează în egală măsură ambele sexe, iar evoluția este variabilă. Nu asociază pseudohipertrofie. Biopsia musculară și examenul EMG sunt necesare pentru a face diagnosticul diferențial cu o suferință neurogenă proximală – sindromul Wohlfart-Kugelberg-Welander (tabel 122-7).

Distrofia facioscapulohumerală debutează târziu, în adolescență sau la adultul tânăr și se caracterizează prin deficit de forță la nivelul mușchilor orbiculari ai gurii și eventual ai ochilor. Suferința localizată la nivelul centurii scapulohumerale se exprimă prin scapule late și atrofii la nivelul dorsalului mare și capătului sternal al mușchiului pectoral. Suferința se manifestă și la nivelul musculaturii pelvine. Deficitul muscular paravertebral facilitează apariția scoliozei severe. Boala recunoaște o transmitere autosomal dominantă, dar evoluția este în general foarte lentă și variabilă.

Distrofia musculară oculară este o suferință lent progresivă, caracterizată prin ptoză și paralizie a musculaturii oculare extrinseci, fără afectarea pupilei. Deficitul este de obicei bilateral și simetric, așa încât nu duce la apariția diplopiei. Afectarea musculaturii cefalice, cervicale și a membrelor variază de la familie la familie. Deoarece fiecare nerv oculomotor inervează câteva fascicule musculare, este greu de apreciat dacă tabloul clinic se datorează unei afectări musculare sau unei neuropatii, chiar și cu ajutorul examenului EMG. Acesta este motivul pentru care diferențierea între miopatia și neuropatia oculară se realizează pe baza punerii în evidență și a altor atingeri

musculare scheletice. În unele forme de miopatie oculară, biopsia musculară efectuată la nivelul musculaturii cervicale sau a membrelor pune în evidenţă numeroase mitocondrii de mari dimensiuni.

Miopatia distală, spre deosebire de majoritatea distrofiilor, afectează extremitatea distală a membrelor. Suferinţa este rară şi poate fi precizată doar pe baza caracterelor de afectare musculară primară puse în evidenţă pe baza examenului EMG şi biopsiei musculare. *Distrofia scapuloperoneală* produce deficit motor distal la nivelul membrelor inferioare fiind asemănătoare cu atrofia peroneală neurogenă, fără să se însoţească de afectarea sensibilităţii, iar deficitul motor proximal adesea afectează centura scapulară. Afecţiunea este transmisă cu caracter autosomal dominant şi are o progresie lentă.

Tratamentul distrofiei ereditare

Nu există un tratament specific. Terapia fizicală şi protezarea pot face posibil mersul pentru mulţi pacienţi, care altfel s-ar deplasa numai cu ajutorul scaunului cu rotile. Unele studii au arătat că tratamentul corticosteroid încetineşte evoluţia distrofiei Duchenne.

ALTE MIOPATII MOŞTENITE

Mai multe defecte biochimice rare, moştenite sau congenitale, pot produce deficite motorii pentru toată viaţa. Printre acestea se află miopatiile congenitale, tezaurismozele (cu depozite de glicogen sau de lipide) şi miopatiile mitocondriale.

Miopatiile congenitale reprezintă un grup de afecţiuni caracterizate printr-un uşor deficit motor care, în general, persistă nemodificat toată viaţa. Cauza nu este cunoscută; câteva sunt familiale şi majoritatea sunt sporadice. Tulburările sunt prezente la naştere şi este important a fi diferenţiate de alte distrofii musculare progresive mai severe şi de afecţiunile neonatale ale neuronului motor. Anumite tezaurismoze glicogenice produc simptomatologie musculară. *Boala McArdle*, tezaurismoză a tipului 5 de glicogen, apare datorită absenţei fosforilazei musculare, astfel încât aceşti pacienţi nu sunt capabili să metabolizeze glicogenul în condiţii anaerobe. Ei sunt, în general, asimptomatici până la începutul adolescenţei sau până la maturitate, când dezvoltă crampe musculare dureroase (contracturi) după efortul fizic. Pot apărea mioglobinurie şi insuficienţă renală şi pacienţii pot deveni astenici. Un tablou similar rezultă în cazul deficitului de fosfofructokinază. În ambele cazuri, diagnosticul este stabilit de absenţa creşterii lactatului, în sângele venos, în timpul exerciţiului fizic. Studiile biochimice ale muşchiului biopsiat definesc exact deficitul enzimatic. *Tezaurismozele lipide* şi *miopatiile mitocondriale* devin, de obicei, simptomatice în copilărie şi pot fi responsabile pentru simptome neurologice care se adaugă deficitului motor. Referinţele bibliografice oferă surse suplimentare de informaţie privind aceste afecţiuni.

MIOTONIILE

Tabelul 123-6 clasifică afecţiunile musculare care se asociază cu miotonia. Miotonia rezultă dintr-o anormalitate a membranei musculare, care conduce la relaxare întârziată. Diagnosticul clinic este facil, solicitând pacientului să efectueze flexia unui deget urmat apoi de extensie rapidă. Examenul EMG este caracteristic şi arată potenţiale de acţiune repetitive care pot dura mai multe secunde când acul este inserat sau când pacientul încearcă să relaxeze o grupă musculară după o contracţie voluntară. Cea mai obişnuită afecţiune miotonică este *distrofia miotonică*, cu incidenţă în populaţie de 1-7500 de naşteri. Această afecţiune cu caracter autosomal dominant produce deficit motor la început distal, progresiv, miotonie, deficit motor cranial şi tulburări endocrine. Gena implicată se găseşte pe cromozomul 19, fiind legată de gena care codifică fracţiunea C3 a complementului. Debutul afecţiunii poate fi precoce, sau întârzia până la maturitate. Persoanele afectate prezintă deficit motor facial cu ptoză, dificultatea mobilizării buzelor şi disartrie. Muşchii maseter şi temporal pot fi, de asemenea, implicaţi. Deficit motor şi topirea masei musculare apar şi la nivelul muşchilor sternocleidomastoidieni, conferind gâtului un aspect lung, ca de lebădă.

TABELUL 123-6 Miotoniile şi locusurile genetice asociate acestora

Afecţiunea	Locusul genetic	Substratul afectat
Distrofia musculară miotonică	19q13,3	Miozinkinază
Miotonia congenitală	7q35	Canalul de clor
Paramiotonia congenitală	17q23,1-25,3	Canalul de sodiu
Paralizia periodică hiperkaliemică	17q23,1-25,3	Canalul de sodiu

Grupele musculare de la nivelul extremităţilor sunt afectate distal. Miotonia debutează la nivelul mâinilor şi reprezintă de obicei primul simptom; scade în severitate pe măsură ce se dezvoltă deficitul motor şi este dificil de identificat în stadiile tardive. Aproape toţi pacienţii dezvoltă cataractă, iar în cazul bărbaţilor apar şi calviţie frontală precoce şi atrofie testiculară. Defectele de conducere la nivelul cordului pot duce la instalarea aritmiilor cardiace, iar cardiomiopatia poate determina instalarea insuficienţei cardiace. Tulburările funcţionale generale apar, de obicei, în timpul celei de-a IV-a decade de viaţă. Nu există un tratament eficace.

Miotonia congenitală este mai rară şi apare atât în formă autosomal dominantă cât şi recesivă. Boala debutează în copilărie şi se caracterizează prin miotonie difuză care "înţepeneşte" copilul la iniţierea efortului, dar cedează pe măsură ce activitatea continuă. Mişcările persoanelor afectate sunt lipsite de precizie, atitudinea pacienţilor fiind "înţepenită", "de lemn". Frigul, de obicei, agravează simptomele. Afecţiunea nu este pe atât de invalidantă pe cât este de supărătoare. Medicamente, cum ar fi fenitoinul şi chinina, pot ameliora simptomatologia.

Paramiotonia congenitală este o boală rară, cu transmitere autosomal dominantă, care clinic se aseamănă cu miotonia congenitală, dar prezintă şi paralizii periodice. Defectul genetic este localizat la nivelul canalului de sodiu din muşchiul scheletic. Musculatura facială, a antebraţului şi a mâinii este cel mai des afectată; expunerea la frig poate să

agraveze simptomele sau să precipite miotonia. Miotonii similare apar uneori în paraliziile hiperkaliemice şi paramiotonia poate fi numai o manifestare a celor mai obişnuite paralizii periodice.

MIOPATIILE PROVOCATE DE DEFICITE NUTRIȚIONALE, DROGURI ŞI TOXICE

Cu excepția tratamentelor cu corticosteroizi, miopatia indusă de medicamente este rară. *Miopatia steroidiană* complică evoluția majorității pacienților tratați mai mult de câteva săptămâni cu doze farmacologice de corticosteroizi şi poate să apară chiar după o lungă perioadă de administrare a unor doze de întreținere, reduse. Pacienții supuşi unui tratament intermitent (priză unică la două zile) par să dezvolte mai rar miopatie. Enzimele musculare şi EMG-ul sunt în general normale. Alte medicamente care pot provoca miopatie sunt: vincristina, clorodin, bretiliu,, carbenozolonă, guanetidină, acid epsilonaminocaproic, penicilanina, colchicina, amiodarona, lovastatin, acid isoretinoic, cocaina, zidovudina şi clofibratul. Diuretice tiazidice, utilizarea frecventă a laxativelor sau ingestia altor medicamente, pot determina excreția crescută de potasiu cu instalarea unei hipokaliemii cronice şi miopatie proximală, caracterizată prin debut acut, nivele serice crescute ale enzimelor musculare şi chiar necroză pusă în evidență de biopsia musculară. Severitatea deficitului se corelează cu concentrația serică de potasiu (forme grave apar la mai puțin de 2mEq/l). Alcoolismul cronic şi malnutriția pot determina deficit muscular proximal sever.

PARALIZIILE PERIODICE

Paraliziile periodice (PP) se caracterizează prin atacuri recurente de paralizie flască, adesea acompaniată cu modificări moderate ale concentrației serice a potasiului. Formele ereditare (Tabel 123-7) au o transmisie autosomal dominantă, dar frecvent se întâlnesc şi cazuri sporadice. Fiziopatologic ele sunt considerate *canalopatii,* deoarece au drept substrat o disfuncție a canalelor ionice la nivelul membranei muşchilor scheletici.

TABELUL 123-7 Paralizii periodice ereditare şi secundare

Ereditare	*Locusul genei*
Hipokaliemică	1q31
Hiperkaliemică	17q23.1-25.3
Fără miotonie	
Cu miotonie	
Cu paramiotonie	
Paramiotonia congenitală	17q23.1-25.3
Secundare	
Hipokaliemice	
Tireotoxicoză	
Pierdere urinară de potasiu	
Pierdere gastro-intestinală de potasiu	
Intoxicația cu bariu	
Hiperkaliemice	
Insuficiență renală	
Insuficiență adrenergică	

PP hipokaliemică este o anomalie genetică a receptorului de dihidropiridină, care acționează ca un canal de calciu voltaj dependent. Suferința se caracterizează prin atacuri recurente de paralizie flască, cu debut de obicei spre sfârşitul copilăriei sau în adolescență, şi care apar de regulă în cursul nopții după o cină bogată în carbohidrați. Criza poate să determine paralizia completă a trunchiului şi membrelor, lăsând neafectată musculatura respiratorie, bulbară şi a nervilor cranieni. Durata crizei este de una sau mai multe zile, iar remisiunea este spontană. În cursul atacului, nivelul seric al potasiului este scăzut (2,5 – 3 mEq/l) şi evoluția este favorabil influențată de administrarea orală sau i.v. de potasiu. Atacurile repetate pot să determine instalarea unui deficit motor permanent.

Biopsia musculară evidențiază vacuole la nivelul fibrei musculare. Forma *hiperkaliemică* se asociază unui defect mutațional la nivelul proteinei canalului de sodiu. Tulburarea începe în copilărie, cu crize ce apar mai frecvent decât în varianta hipokaliemică. Intensitatea deficitului motor este moderată şi durata este de câteva minute până la câteva ore. Clasic, atacul hiperkaliemic debutează în timpul repausului după un exercițiu fizic susținut. Deficitul motor se însoțeşte de mialgii importante, semnul Chvostek şi deficit în ridicarea pleoapei superioare. În timpul atacului nivelul seric al potasiului creşte până la 5-7 mEq/l. Unii pacienți dezvoltă miotonie, adesea limitată la nivelul limbii şi evidențiată prin percuție. Aceste două forme de suferință musculară se pot diferenția atât prin tabloul clinic, cât şi prin nivelul seric al potasiului, dar există şi situații în care fie manifestările sunt intricate, fie paraliziile periodice apar în absența unei modificări a potasiului seric. Diagnosticul de paralizie periodică se bazează pe descripția crizelor şi pe obiectivarea unui nivel anormal al potasiului seric în cursul atacului. Atunci când criza nu a fost supusă unei observații atente, ea poate fi declanşată (în forma hipokaliemică prin administrare de glucoză şi insulină, iar în cea hiperkaliemică prin administrare de potasiu). Dar aceste teste de provocare trebuie realizate într-un serviciu unde se poate asigura o supraveghere medicală strictă şi o terapie adecvată a posibilelor complicații. Funcția tirodiană trebuie controlată la toți pacienții cu PP hipokaliemice. Trebuie avut în vedere că un nivel scăzut al potasiului seric (sub 2,5 mEq/l) poate fi urmarea ingestiei de diuretice sau a altor suferințe (vezi Tabel 123-7).

MIOGLOBINURIA

Mioglobinuria apare ca urmare a unor suferințe majore ale muşchiului ce provoacă rabdomioliză şi eliberarea mioglobinei în sânge şi urină (căreia îi imprimă o coloratie maron-roşcată). Mioglobinuria este o boală cu transmitere ereditară, dar cel mai adesea este sporadică, asociată unor suferințe musculare. Cel mai frecvent sunt afectați muşchii membrelor şi trunchiului, şi mai puțin musculatura respiratorie şi craniană. Cel mai frecvent se datorează strivirii muşchiului, sau prin presiunea la care este supusă musculatura în cazul unui pacient imobilizat în urma intoxicației cu sedative sau monoxid de carbon. Starea de inconştiență prelungită, în condiții de hipotermie, poate determina mioglobinurie, ca şi ocluzia arterială prin embolie

sau tourniquet. Alte cauze de mioglobinurie sunt: muşcătura de şarpe, intoxicaţia alcoolică, hipertermia malignă. Chiar şi persoanele sănătoase pot să prezinte mioglobinurie după un efort fizic susţinut, cum ar fi la recruţii din armată, alergătorii la maraton etc. Pe lângă coloraţia anormală a urinei tabloul clinic al mioglobinuriei include dureri şi edeme musculare, deficite motorii. Simptomele pot persista mai multe zile, chiar dacă aspectul urinei se normalizează după aproximativ 4 ore. Complicaţia majoră posibilă este suferinţa renală datorită acumulării mioglobinei la nivelul tubilor renali. Sindromul trebuie considerat o posibilă cauză a insuficienţei renale acute de etiologie neprecizată. Mioglobina poate fi identificată prin spectrofotometria urinei.

BIBLIOGRAFIE

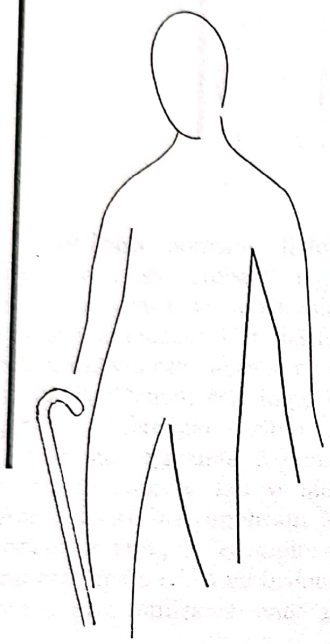
Engel AG: Diseases of muscle (myopathies) and neuromuscular junction. *In* Bennet HC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 2158/2173.

Griggs RC, Mendell JR, Miller RG: Evaluation and Treatment of Myopathies. Philadelphia, FA Davis, 1995.

Hoffman EP: Voltage-gated ion channelopathies: Inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride and calcium regulation in skeletal muscle. Annu Rev Med 1995; 46:431-441.

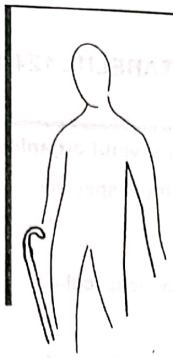
Îmbătrânirea

Secțiunea XV



124 BIOLOGIA ÎMBĂTRÂNIRII

124



Biologia îmbătrânirii

O definiţie precisă a îmbătrânirii normale, fiziologice, rămâne greu de formulat. Deşi este probabil reglat de mecanisme celulare intrinseci, procesul de îmbătrânire este modelat de un număr de factori ambientali. Datorită faptului că speranţa de viaţă a fiecărui individ este unică şi că efectul combinat al tuturor stimulilor ambientali este imposibil de calculat, frecvent este greu de diferenţiat dacă o alterare descrisă la o persoană în vârstă reprezintă o consecinţă inevitabilă a procesului de îmbătrânire sau o afecţiune potenţial preventibilă. Acest lucru are implicaţii clinice semnificative. Ar fi important de ştiut, de exemplu, cât de mult din declinul fiziologic care apare odată cu înaintarea în vârstă ar putea fi prevenit prin utilizarea unor măsuri profilactice rezonabile.

Răspunsul întregului organism la procesul de îmbătrânire variază în funcţie de sistemul organic (Fig. 124-1, Tabelul 124-1). Anumite organe, de exemplu rinichii, plămânii şi sistemul imun, dezvoltă declinuri legate de vârstă ale funcţiilor biologice de bază. Multe alte organe, ca de exemplu inima, măduva osoasă, ficatul, menţin un nivel de funcţie biologică de bază comparabil cu cea a indivizilor mai tineri. Totuşi, procesul îmbătrânirii majorităţii sistemelor organice se caracterizează printr-o reducere a capacităţii de rezervă, manifestată printr-un răspuns mai puţin marcat sau mai variabil la stimulare crescută. Capacitatea de rezervă scăzută face ca persoanele în vârstă să fie mai puţin capabile de a-şi menţine homostazia atunci când sunt supuşi la stres biologic. Ca o consecinţă a acestor modificări legate de vârstă, bătrânii sunt mai susceptibili la boli şi recuperează mai încet după boală în comparaţie cu indivizii mai tineri. De exemplu, în comparaţie cu indivizii mai tineri, bătrânii sunt mai susceptibili la multe infecţii şi mai puţin apţi să supravieţuiască după ele, datorită declinului, datorat vârstei, funcţiei de apărare a organismului, mai ales al imunităţii mediate celular. Aceleaşi alterări ale funcţiei imune sunt considerate că ar contribui la incidenţa crescută a cancerului care apare la bătrâni.

Mecanismele celulare intrinseci care produc îmbătrânirea încă necesită identificare certă. Totuşi, au fost formulate un număr de teorii. *Teoria îmbătrânirii programate* spune că îmbătrânirea este programată prin mecanisme genetice. Alterările funcţiilor celulare care sunt legate de vârstă devin manifeste ca un declin al funcţiilor imunologică şi endocrină, care eventual contribuie la susceptibilitatea la îmbolnăvire şi eventual la moarte. O altă teorie spune că îmbătrânirea ar fi o *acumulare de erori genetice* întâmplătoare care în timp duc la sinteza deficitară de proteine şi la o deteriorare a funcţiilor celulare. În mod normal celulele produc radicali liberi cum este peroxidul de hidrogen şi superoxidul ca produşi secundari ai metabolismului. Conform *teoriei radicalilor liberi*, îmbătrânirea se caracterizează printr-un declin progresiv a abilităţii celulare de a neutraliza aceşti metaboliţi rapid şi aceasta ar duce eventual la leziuni celulare ireversibile. Un declin progresiv în *capacitatea de reparare a ADN-ului* a celulelor a fost teoretizat ca fiind cauza îmbătrânirii. Potrivit acestei teorii, scăderea abilităţii de reparare a deteriorărilor ADN duce la erori în sinteza ARN şi a proteinelor care ar avea efect negativ asupra funcţiei celulare.

DEMOGRAFIA ÎMBĂTRÂNIRII ŞI IMPLICAŢIILE PENTRU ASISTENŢA MEDICALĂ

Aşa cum se întâmplă de la începutul secolului, America este în continuă îmbătrânire. Între 1900 şi 1980, procentul din populaţie în vârstă mai mare de 65 ani a crescut de la aproximativ 4% la aproximativ 12%. Până în anul 2030, când majoritatea copiilor din explozia demografică de după război vor fi trecut de 65 ani, bătrânii vor constitui mai mult de 20% din populaţie. Cel mai mare procent de creştere va apare la cei de peste 85 ani (Fig. 124-2). Această îmbătrânire fenomenală a populaţiei se datorează îmbunătăţirii speranţei de viaţă şi unei scăderi gradate a ratei natalităţii. Datorită diferenţelor de speranţă de viaţă, la vârsta de 75 ani sunt de două ori mai multe femei decât bărbaţi.

Vârsta înaintată se asociază cu o prevalenţă mai mare a bolilor cronice şi acute şi cu un risc crescător de a deveni dependent funcţional. Aproximativ 5,3% din adulţii cu vârsta între 65 şi 75 de ani necesită ajutor pentru activităţile de bază ale traiului de zi cu zi (spălat, îmbrăcat, mers, utilizarea toaletelor şi transferul din pat în scaun). Uşor mai puţin de 6% necesită ajutor în activităţile instrumentale ale traiului de zi cu zi (gătit, cumpărături, utilizarea telefonului, activităţi de întreţinere a locuinţei şi organizarea problemelor financiare ale vieţii). La vârsta de 85 de ani, aceste cifre cresc dramatic la 35% şi respectiv 40% (Fig. 124-3). Dependenţa funcţională creşte mult necesitatea asistenţei medicale cronice şi acute şi creşte riscul de instituţionalizare.

Creşterea dramatică a proporţiei populaţionale în vârstă are consecinţe economice importante asupra sistemului de acordare a asistenţei medicale şi pentru naţiune. Datorită creşterii necesităţii de asistenţă medicală odată cu înaintarea în vârstă, bătrânii sunt mari consumatori de resurse de asistenţă medicală. Deşi reprezintă doar 12% din populaţie,

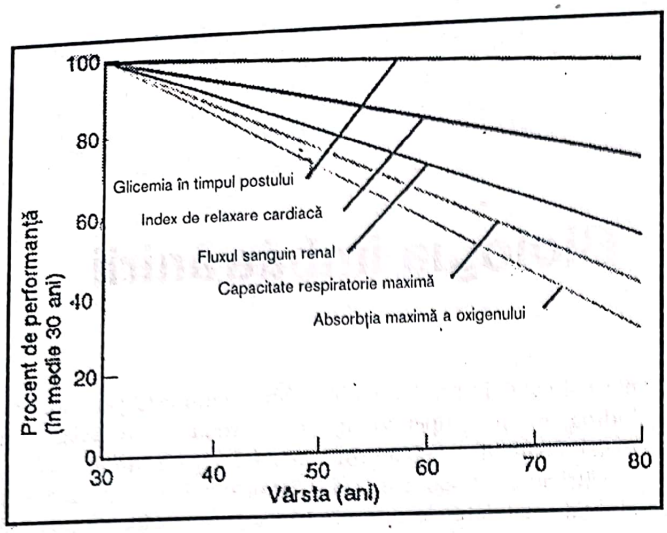


Figura 124-1

Procentul de declin, între 30 ani şi 80 ani, a unei serii de funcții fiziologice.

TABELUL 124-1 Declinul funcție de vârstă al funcțiilor fiziologice

Sistemul organic	Declinul de vârstă al funcției
Simțuri speciale	Presbitism
	Cataractă
	Diminuarea auzului
	Scăderea acuității mirosului, gustului
Cardiovascular	Diminuarea funcției contractile intrinseci
	Scăderea conductivității
	Scăderea umplerii ventriculare
	Creşterea tensiunii arteriale sistolice
	Afectarea funcției baroreceptorilor
Respirator	Scăderea elasticității pulmonare
	Scăderea capacității respiratorii maximale
	Scăderea clearence-ului mucusului
	Scăderea P_{O2} arterial
	Afectarea reglării prin chemoreceptori a respirației
Imun	Creşterea riscului de infecții secundare
	Scăderea imunității celulare
	Scăderea numărului de limfocite T
	Creşterea numărului de LT supresoare
	Scăderea numărului de LT helper
	Pierderea memoriei celulare
	Scăderea titrului de anticorpi la antigen cunoscut
	Creşterea autoimunității
Endocrin	Scăderea răspunsului hormonal la stimulare
	Scăderea toleranței la glucoză
	Scăderea androgenilor şi estrogenilor
	Afectarea răspunsului norepinefrinic
Sistemul nervos vegetativ	Afectarea răspunsului la pierderea de lichide
	Diminuarea răspunsului baroreceptor
	Susceptibilitate crescândă la hipotermie
	Afectarea motilității gastrointestinale

bătrânii sunt responsabili de 33% din toate internările în spital, 44% din totalul zilelor de spitalizare şi de marea majoritate a consulturilor medicale. Aproximativ 36% din banii alocați sănătății sunt cheltuiți pentru bătrâni. O mare parte din aceste cheltuieli se fac în cursul ultimului an de viață. Spitalizarea reprezintă 40% din costurile asistenței medicale pentru vârstnici, cu consultațiile medicale şi îngrijirea la domiciliu care contribuie la creşterea costului fiecare cu 20%. Cea mai mare parte a asistenței medicale pentru bătrâni o asigură Medicare (70 miliarde dolari), cu contribuția Medicaid cu 20 miliarde şi terțe părți cu 10 miliarde.

Deşi asistența medicală de urgență cu tehnologie înaltă este disponibilă majorității celor în vârstă, există mari deficiențe în acordarea asistenței primare şi prevenției. Există o necesitate deosebită de asistență la domiciliu şi de servicii sociale. Din cauza prevalenței crescătoare a afecțiunilor cronice şi a deficitelor funcționale în rândul celor în vârstă, astfel de servicii specializate sunt necesare pentru a minimaliza riscul de a ajunge în instituții specializate de îngrijire.

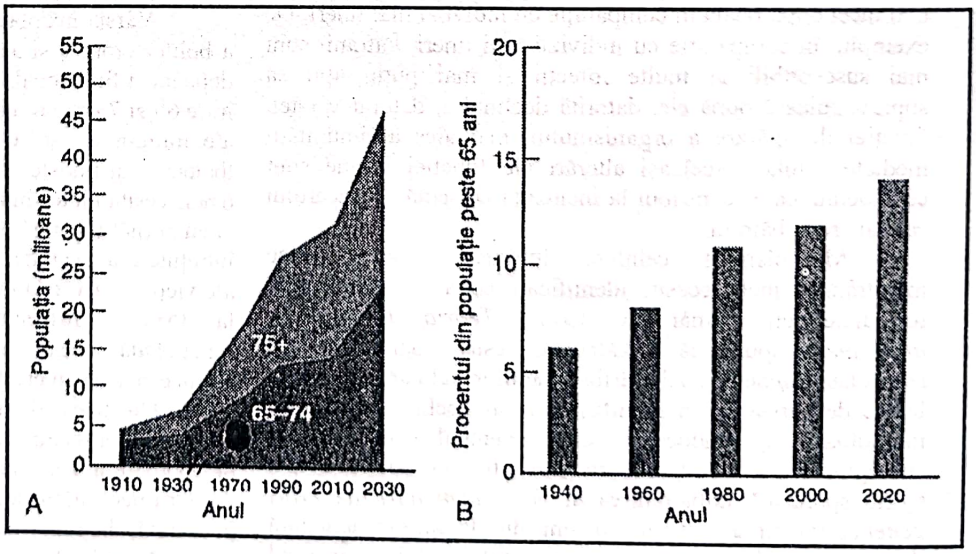


Figura 124-2

A, Creşterea absolută a numărului celor cu vârsta între 65 şi 74 de ani şi mai bătrâni de 75 de ani între 1910 şi momentul actual. Figurează şi creşterea prognozată până în anul 2030. B, Procentul din populație cu vârsta peste 65 ani a crescut semnificativ de la 6% din populația generală în 1940 la 11% în prezent. Până în anul 2030 se crede că 16% din populație va fi peste 65 ani. Deci creşterea numărului de vârstnici nu este doar o reflexie a unei creşteri globale a populației.

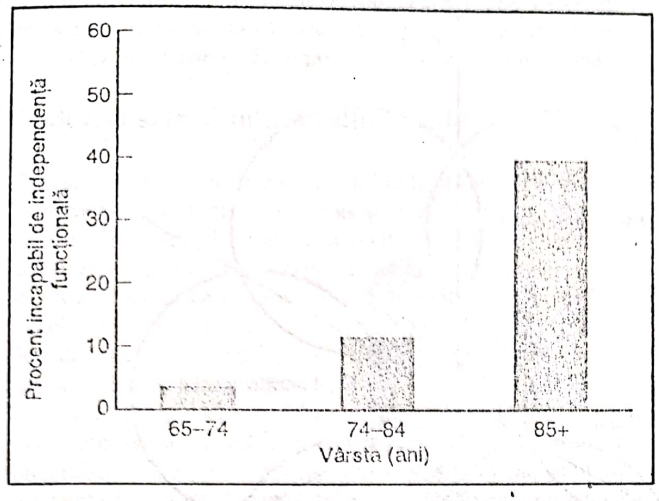


Figura 124-3

Procentul din populație cu afecțiuni semnificative care conduc la dependență funcțională și la necesitatea de ajutor cu activitățile zilnice ale vieții

Creșterea rapidă continuă a populației vârstnice cu boli cronice și dependența funcțională contribuie semnificativ la criza actuală a sistemului de asistență medicală și în mod cert va afecta prioritățile și modul în care se va practice medicina în viitorul apropiat.

EVALUAREA PACIENTULUI BĂTRÂN

Aspectul clinic al bolilor la bătrâni

Pacientul în vârstă care se prezintă pentru evaluare diagnostică trebuie cercetat atent. Semnele și simptomele clinice ale bolilor la vârstnici sunt frecvent șterse, absente sau atipice. Un bun exemplu este tirotoxicoza. În comparație cu pacientul tânăr, care prezintă tipic o varietate de semne și simptome clasice: nervozitate, pierdere ponderală, tremor și tahicardie, vârstnicii vor prezenta mai degrabă disfuncție cognitivă, anorexie, slăbiciune musculară, fibrilație atrială sau insuficiență cardiacă congestivă. Chiar și o anamneză foarte atentă poate eșua în a descoperi indicii diagnostici. Pacientul în vârstă poate să nu descrie angor în infarctul miocardic acut, disurie în infecții ale tractului urinar sau tuse și dispnee în pneumonie. Frecvent, o afecțiune acută subiacentă este sugerată doar de semne și simptome subtile, nespecifice, cum sunt o modificare a statusului mintal, letargie crescută, apetit diminuat sau creșterea frecvenței căzăturilor. Deși o infecție poate fi indicată de simptome psihiatrice cum sunt depresie, modificări de personalitate sau lipsă de atenție, și alte boli ca insuficiență cardiacă globală, o tulburare metabolică sau o problemă psihiatrică reală ca depresia se pot manifesta cu simptome generale ca cefalee sau astenie și ameteală.

Frecvent, tratamentele primite participă la confuzia diagnostică. Efectele secundare ale medicamentelor pot fie mima, fie șterge simptomele bolii acute. Dificultățile întâmpinate în identificarea cauzei deteriorării clinice se pot datora chiar și simptomelor suferinței cronice care le pot masca pe cele ale noii afecțiuni. Poate exista o întârziere în diagnosticarea unei artrite septice acute când, de exemplu, pacientul are un istoric vechi de artrită cronică recurentă a aceleiași articulații. Bolile cu potențial de amenințare de viață la bătrâni se pot prezenta cu manifestări inițiale care să pună probleme de diagnostic medicului. De exemplu, se întâmplă destul de frecvent pentru un pacient bătrân cu pneumonie, infecție urinară sau catastrofă intra-abdominală să se prezinte cu puține semne identificabile, un răspuns febril șters sau absent, cu un număr de leucocite ușor crescut, normal sau chiar scăzut. O scădere paradoxală a temperaturii organismului este de obicei semn prost. Probabilitatea ca boala să se manifeste atipic este crescută la bătrânii cu deficit cognitiv, malnutriți, debilitați sau suferinzi de multiple afecțiuni cronice. Din acest motiv, acești pacienți reprezintă frecvent o mare provocare diagnostică.

Evaluarea reabilitării

Sechelele unei afecțiuni pot fi deosebit de devastatoare la bătrâni. Chiar și o boală relativ minoră poate produce o deteriorare semnificativă a funcției cognitive sau fizice a pacientului în vârstă. Mai mult, în comparație cu pacienții mai tineri, recuperarea la bătrâni este probabil să fie mai lentă, necesitând perioade mai lungi și mai intense de recuperare și reabilitare dacă se dorește întoarcerea la starea premorbidă. Pierderea independenței funcționale prin deficit fizic sau cognitiv pune pacientul la risc mare de instituționalizare. Din aceste motive, o evaluare care să cuprindă investigarea statusului funcțional fizic sau cognitiv și recomandarea unui tratament în scopul de a reda independența pacientului trebuie incluse în orice evaluare medicală a unui bătrân. În plus, anumiți pacienți necesită o evaluare profundă a structurii lor de susținere socială (familie, prieteni, rude), a statusului economic și a mediului de acasă în scopul de a determina ce resurse ar fi necesare ca pacientul să se întoarcă sau să rămână acasă în siguranță. Astfel de evaluări cuprinzătoare ale pacientului reprezintă piatra unghiulară a asistenței geriatrice. Aceste evaluări necesită o *abordare largă interdisciplinară*, din partea medicilor, asistentelor, asistenților sociali, terapeuți ocupaționali și fizioterapeuți, farmaciști și, funcție de necesitățile pacientului, alți profesioniști din cadrul asistenței medicale (fig. 124-4). Din colaborarea între diferiți membri ai echipei, trebuie să se stabilească un plan terapeutic care să includă managementul medical optim, consum de medicamente minim și, funcție de nevoi, o strategie pe termen lung de reabilitare fizică, cognitivă sau nutrițională (Tabelul 124-2). Pentru pacienții despre care se consideră că au un potențial rezonabil de recuperare, strategiile largi de evaluare și îngrijiri s-au demonstrat în numeroase studii a fi cost eficiente, îmbunătățesc statusul funcțional și permit unei mari părți din pacienți să se întoarcă sau să rămână acasă la ei.

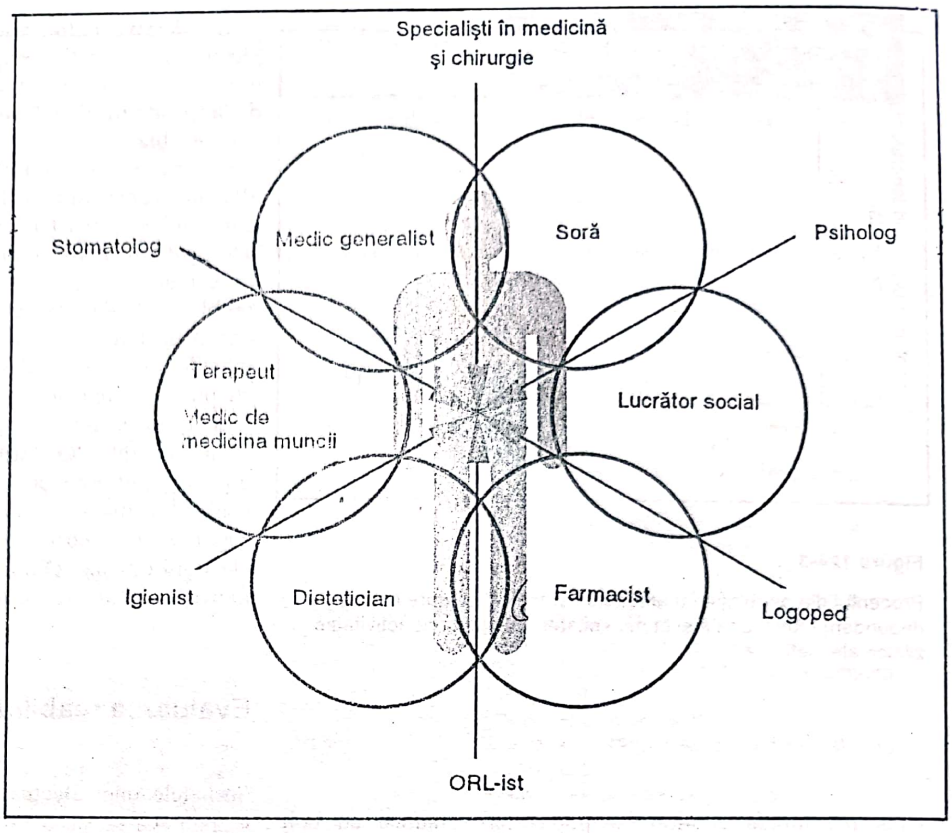


Figura 124-4

Ilustrarea grafică a profesioniștilor din asistența medicală implicați în evaluarea complexă interdisciplinară a bătrânilor firavi. Nucleul echipei de susținere a sănătății care ar evalua optim fiecare pacient apare în cercuri. Membrii consultanți ai echipei (care apar în afara cercurilor) contribuie funcție de necesități. Trebuie subliniat faptul că de multe ori un consultant, ca de exemplu un dentist, un psiholog sau un medic supraspecializat, poate fi extrem de important în crearea planului terapeutic.

PROBLEME MEDICALE FRECVENTE ALE BĂTRÂNILOR ŞI EVALUATE ADESEA INADECVAT

Polifarmacia

Bătrânii au un risc crescut de a avea probleme legate de medicamente. Unul dintre motive este acela că bătrânii tind să ia prea multe medicamente. Pacientul mediu peste 70 ani ia 4,5 medicamente prescrise pe rețetă şi 3,5 medicamente cumpărate liber. Riscul de reacții adverse şi de complianță slabă crește direct proporțional cu numărul de medicamente. Probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse, de exemplu, crește cu 2% la pacienții care iau 2 sau mai puține medicamente, la mai mult de 13% la pacienții care iau 6 sau mai multe. La complianța slabă contribuie atât costul frecvent prohibitiv al medicamentelor cât şi complexitatea unor regimuri terapeutice. Problema este complicată de faptul că pacienții în vârstă vizitează frecvent mai mulți medici care uneori nu știu de medicația prescrisă de ceilalți. Acest fapt conduce la problema supraprescripției, prescripțiilor duble şi interacțiunii intermedicamentoase adverse.

În plus, problemele legate de medicații apar des la bătrâni care au alterări legate de vârstă atât în farmacocinetică cât şi în farmacodinamică. În comparație cu pacienții mai tineri, bătrânilor le ia mai mult timp să îndepărteze orice medicament din organism. De asemenea, au o probabilitate mai mare să sufere manifestări toxice de la un medicament, chiar atunci când nivelul seric al acestuia se află în domeniul considerat normal la un pacient mai tânăr. Dacă dozarea anumitor medicamente nu este redusă în mod adecvat, un bătrân poate dezvolta rapid o reacție toxică.

TABELUL 124-2 Principiile evaluării largi geriatrice

1. Identificarea afecțiunilor medicale tratabile
2. Cercetarea pentru depresie şi pierderi de memorie
3. Minimizarea utilizării de medicamente
4. Evitarea, pe cât posibil, a limitărilor, atât chimice cât şi fizice
   a. Discutarea opțiunilor cu familia sau personalul de îngrijire
   b. Se iau în considerare alternative nelimitante
5. Evaluarea statusului funcțional
   a. Activitățile minime zilnice (spălat, îmbrăcat)
   b. Activitățile instrumentale ale vieții zilnice (cumpărături)
6. Stabilirea scopurilor reabilitării
   a. Evaluări ale potențialului de reabilitare luând în considerare următoarele:
      (1) Prognosticul medical
      (2) Cauza şi durata debilitării fizice
      (3) Dorințele şi aşteptările pacientului sau ale familiei sale
   b. Dezvoltarea programului de reabilitare croit funcție de necesitatea pacientului
7. Dezvoltarea unui plan de direcționare
   a. Evaluarea abilității pacientului de a se întoarce la muncă sau de a rămâne acasă
      Se include evaluarea următoarelor:
      (1) Suportul familial sau rețelele de suport ale comunității
      (2) Resurse financiare şi disponibilitatea serviciilor comunității
      (3) Eligibilitatea pentru programe de sprijin sponsorizate sau servicii de sprijin
   b. Evaluarea necesității plasării pe termen scurt sau lung într-o instituție:
      (1) Centru de reabilitare geriatrică
      (2) Cămin de bătrâni

Utilizarea adecvată a medicamentelor, evitarea medicaţiei nenecesare şi siguranţa că medicaţia nu agravează o suferinţă existentă sunt deosebit de importante la pacientul în vârstă.

Căderile şi mobilitatea diminuată

Dificultăţile la păşit, mers sau tulburările de echilibru apar frecvent la vârstnici. În consecinţă, aproximativ 30% din persoanele peste 70 de ani cad odată sau de mai multe ori anual. Acest lucru duce la o incidenţă mare a fracturii de şold şi a altor leziuni care imobilizează pacienţii la pat, crescând riscul de apariţie a altor complicaţii medicale ca deshidratarea, pneumonie, retenţie urinară şi infecţii. Deseori cauza căderilor este plurifactorială incluzând deficit vizual, boli neurologice sau vestibulare, hipotensiune ortostatică, masa musculară scăzută, afecţiuni articulare şi boli variate ale piciorului. Căderile se întâmplă frecvent noaptea, sunt mai frecvente în caz de demenţă şi le creşte frecvenţa cu uzul de medicamente. Rapoarte recente sugerează că reabilitarea şi antrenamentul de forţă pot îmbunătăţi masa musculară, echilibrul şi mersul şi pot scădea riscul de căderi.

Delirul

Delirul este o stare confuzională care este frecvent descrisă la bătrânii spitalizaţi. Diagnosticul, care se pune clinic, trebuie suspectat la orice bătrân care este în stare confuzională cu debut recent, însoţită de un nivel variabil de conştienţă. Din tabelul clinic pot face parte şi capacitatea de menţinere a atenţiei scăzută, somnolenţa diurnă, halucinaţii, dezorientare şi pierderi de memorie. În principiu orice afecţiune se poate manifesta prin delir la bătrâni. Cauzele frecvente sunt deshidratare, insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic, infecţii pulmonare sau urinare şi numeroase medicamente (Tabelul 124-3). Pe lângă medicamente recunoscute ca având efecte asupra SNC, delirul a fost descris în legătură cu utilizarea penicilinei, digoxin, cimetidină şi antiinflamatoare nesteroidiene ca aspirina şi ibuprofen. La bătrâni, delirul apare la o doză de medicament care nu se consideră de obicei a fi toxică.

Pacienţii în vârstă pot face delir chiar ca rezultat al unei schimbări a mediului lor de viaţă, aşa cum este spitalizarea sau intrarea într-un cămin de bătrâni. Delirul postoperator este de asemenea frecvent întâlnit la bătrâni, apărând de exemplu, la 50% din bătrânii operaţi pe şold, după operaţii. În aceste condiţii, etiologia este multifactorială şi frecvent include medicamente şi infecţia. Delirul apare mai frecvent la pacienţii care au o tulburare cognitivă de bază. Deoarece delirul este potenţial reversibil, nu trebuie ignorat ca „demenţă senilă" sau „sindrom cerebral organic." Managementul acestei stări cuprinde diagnosticul sigur şi tratarea bolii subiacente, oprirea sau schimbarea tuturor medicamentelor care ar putea contribui şi tratamentul agresiv al deshidratării. Când agitaţia este severă, ar putea fi necesare tranchilizante şi sedative. Deşi nu este ideal, haloperidolul este medicamentul de elecţie. Doza iniţială este de 0,5 mg administrate intramuscular sau per os şi repetat la 30 minute interval dacă este necesar. Deşi acest medicament este de obicei bine tolerat, poate apare un efect secundar rar dar fatal, anume sindromul neuroleptic malign, caracterizat prin febră şi semne extrapiramidale. Împreună cu haloperidolul se recomandă, ca terapie în delir, benzodiazepinele. Este important totuşi să se ţină minte că medicamentele sunt frecvent cauza delirului. La pacientul obnubilat se evită administrarea de sedative şi nu trebuie niciodată administrate perioade lungi de timp. Deşi se aplică limitări farmacologice şi fizice, amândouă se asociază cu risc mare de morbiditate şi trebuie evitate ori de câte ori este posibil.

Pentru mai multe amănunte asupra demenţei, vezi Capitolul 112 (Fig.122-5).

Hiperplazia prostatică benignă (HPB)

HPB este o mărire benignă, legată de vârstă, a prostatei, care poate conduce sau nu la probleme de urinat la bătrâni. Până de curând chirurgia era singura modalitate terapeutică realistă. Totuşi abordările noi medicale capabile de a reduce mărirea prostatei şi de a înlătura simptomele fac acum esenţial ca medicul de medicină primară să îşi asume rolul important în evaluare şi tratament. HPB este definit pe baza măririi prostatei >20 g, prezenţa simptomelor urinare şi/sau un debit urinar maxim <15 ml/sec. Prevalenţa HPB este de 430 din 1000 de bărbaţi cu vârsta între 60 şi 70 de ani. Simptomele iritative includ nocturie, frecvenţă, iminenţă, disurie şi incontinenţă. Simptomele obstructive cuprind forţa jetului scăzută, jet ezitant, picurare terminală, golire dublă şi efortul de a urina. Deciziile privind terapia se fac prin evaluarea severităţii bolii. Evaluarea simptomatologiei pe bază de chestionare care pot fi completate de către pacient fa-

TABELUL 124-3 Cauzele delirului la bătrâni

Insuficienţa de organ
Insuficienţă respiratorie
Insuficienţă cardiacă globală
Insuficienţă hepatocelulară
Infecţioase
Bronşita acută
Bronhopneumonie
Infecţii ale vezicii biliare
Septicemii
Metabolice
Deshidratare
Hiponatremie
Hipernatremie
Medicamente
Anticolinergice
Antibiotice
Anticonvulsivante
Digitală
Alcool
Sevrajul alcoolic
Cauze neurologice
Hematom subdural
Accident vascular cerebral
Presiune intracraniană crescută
Infecţii cerebrale
Diverse
Delir postoperator
Deficit senzorial
Instituţionalizare recentă
Schimbarea modului de viaţă

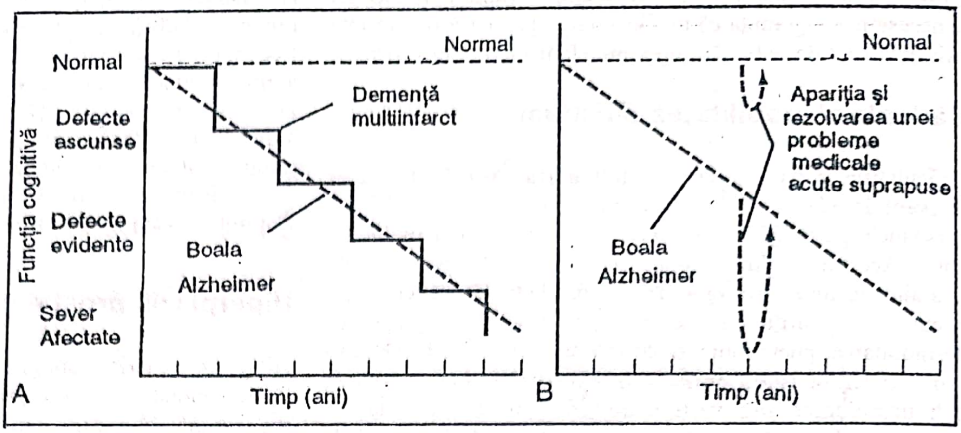


Figura 124-5

A, Îmbătrânirea normală nu se asociază cu un declin semnificativ al funcției cognitive; declinul progresiv constant al memoriei care apare la bolnavii cu maladia Alzheimer contrastează cu scăderile în trepte care apar la pacienții cu demență post multiinfarct. *B*, declinuri modeste, temporare ale funcției cognitive pot apare la bătrâni normali în cursul afecțiunilor acute. La pacienții cu maladie Alzheimer sau alte boli ce se asociază cu pierdere de memorie, o boală acută poate duce la o pierdere și mai mare a funcției

ce posibilă identificarea formelor uşoare, medii şi severe de boală. Tuşeul rectal se face pentru evaluarea dimensiunilor prostatei şi pentru a exclude prezenţa nodulilor. Evaluarea în continuare cuprinde un examen de urină pentru excluderea insuficienței urinare. Antigenul specific prostatic se dozează dacă este descoperit un nodul la examenul rectal. Dacă sunt prezente simptome obstructive semnificative, trebuie determinat volumul rezidual după golire, fie prin ultrasunete, fie prin cateterizare.

Opțiunile terapeutice includ urmăriri, terapii medicale şi chirurgia. Pentru pacienții cu afectare uşoară sau moderată, este frecvent necesară o perioadă de observare. Frecvent simptomatologia se îmbunătăţeşte fără nici o intervenție. Terapia medicală este o opțiune pentru pacienții cu afectare moderată până la severă care nu are dovezi de obstrucție urinară sau insuficiență renală. Blocanții de receptori α-adrenergici ameliorează simptomele prin scăderea tonusului muşchilor netezi. Studiile recente au arătat un beneficiu simptomatic semnificativ. Efectele adverse sunt ameţeli, hipotensiune ortostatică şi astenie. Finasterida, un inhibitor al 5α1 reductazei, blochează conversia testosteronului în dihidrotestosteron şi duce la o scădere cu 30% a dimensiunilor prostatei în primele 6 luni de la începerea tratamentului. Medicamentul produce ameliorarea simptomelor iritative şi obstructive. Efectele secundare sunt rare şi cuprind impotenţa şi probleme de ejaculare. Pacienții cu retenție urinară refractară, hematurie macroscopică persistentă sau recurentă, litiază vezicală sau insuficiență renală trebuie orientați către chirurgie.

Incontinența urinară

Incontinența se defineşte ca o pierdere de urină suficient de mare ca să fie o problemă socială sau de sănătate. Incidența este de 5-10% la bătrânii în ambulator, 30% la pacienții geriatrici spitalizați şi 60% la cei din căminele de bătrâni. *Incontinența de stres* este cauza cea mai frecventă la femei sub 75 ani, în timp ce *incontinența de necesitate* este cea mai frecventă cauză la pacienții peste 75 ani. *Incontinența de supraîncărcare* este mai puțin frecventă dar trebuie diagnosticată datorită incidenței crescute a infecțiilor urinare şi insuficienţă renală. *Incontinența funcțională* este frecventă la pacienții din cămin şi se diagnostichează prin excludere.

TABELUL 124-4 Cauzele, etiologia şi tratamentul incontinenței urinarei

Tip	Definiție	Etiologie	Tratament
Stres	Pierderi asociate cu creşterea presiunii intraabdominale (tuse, strănut)	Hipermobilitatea bazei vezicii cauzată frecvent de laxitatea muşchilor perineali.	Exerciții ale muşchilor pelvici; golire a vezicii cu orar fix; medicamente α-adrenergice; estrogeni; chirurgie
Nevoie	Pierderi asociate cu necesitatea precipitată de a urina	Hiperactivitatea muşchiului detrusor (obstrucție de ieşire, tumori vezicale, instabilitatea detrusorului); idiopatică (vezica mică); complianță (cistită de iradiere); vezică hipersensibilă	Antrenament vezical; exerciții ale muşchilor pelvici; medicamente relaxante ale vezicii (anticolinergice, oxibutinin, imipramină)
Supraîncărcare	Pierderi datorate disteniei mecanice a vezicii	Obstrucție la ieşire; prostată mărită; strictură; cistocel prolapsat; vezică necontractilă (idiopatică, neurologică-leziuni medulare, AVC, diabet)	Corectarea chirurgicală a obstrucției; cateterizarea intermitentă
Funcțională	Imposibilitatea sau lipsa de voință de a urina	Deficit cognitiv; deficit fizic; bariere ambientale (limitări fizice, toalete inaccesibile); probleme psihologice (depresie, supărare, ostilitate)	Obligarea să urineze; îmbrăcăminte cu căptuşeală groasă; dispozitive de colectare exterioară

(Tabelul 124-4) cuprinde aceste mecanisme, cauzele şi manierele de tratament a acestei probleme. Pentru a obţine un diagnostic sigur este necesară o anamneză atentă. Pierderile declanşate de tuse sau strănut sunt sugestive pentru incontinenţa de stres. În incontinenţa de necesitate pacientul simte necesitatea de a urina dar nu poate ajunge repede la toaletă. Supraîncărcarea trebuie luată în calcul la pacienţii cu deficite neurologice, inclusiv disfuncţii autonome care însoţesc unele medicamente şi diabetul. Examenul fizic trebuie să se focalizeze pe identificarea afecţiunilor neurologice sau metabolice care ar putea da incontinenţa şi un tuşeu rectal pentru a măsura tonusul planşeului perineal iar la bărbaţi pentru evaluarea prostatei. Examenul pelvic trebuie efectuat la femei pentru a exclude prolapsul pelvic. Este necesar un examen de urină pentru identificarea unui diabet, unei hematurii sau infecţii. La pacienţi cu trăsături sugestive de obstrucţie trebuie măsurat volumul urinar rezidual după urinare, fie prin cateterizare, fie ecografic. Investigaţii suplimentare sunt necesare în infecţii urinare recurente, tumoră prostatică, prolaps pelvic (la femei), o afecţiune neurologică ce face dificil diagnosticul, hematuria sau volum urinar rezidual post urinare crescut. Tratamentul iniţial trebuie orientat către corectarea stărilor tratabile care pot agrava incontinenţa. Exemple pot fi tratament medical diuretic şi alcool, încastrare a fecalelor, delir, infecţii şi mobilitate limitată. Tratamentul specific pentru incontinenţa de stres include exerciţii fizice de creştere a forţei musculaturii pelvice (vezi Tabelul 124-4). Utilizarea biofeedback s-a demonstrat a fi eficientă în a ajuta femeile să efectueze exerciţiile corect. Urinarea programată ajută prin prevenirea umplerii vezicii. Administrarea de estrogeni trebuie luată în considerare pentru a întări ţesuturile periuretrale. La unii pacienţi utilizarea de agonişti α-adrenergici trebuie luată în considerare pentru stimularea contracţiei musculaturii netede uretrale. Exerciţiile fizice, biofeedback-ul şi urinarea programată ar trebui utilizate la pacienţii cu incontinenţă de necesitate. Se poate lua în considerare şi utilizarea unui relaxant al vezicii cum este oxibutinul. Pacienţii cu incontinenţă de supraîncărcare au un risc mare de a face infecţii. Obstrucţia mecanică ar trebui tratată chirurgical. Pacienţii cu vezică neurologică necesită cateterizare internă intermitentă sau permanentă. Incontinenţa funcţională, frecventă în căminele de bătrâni, este cel mai bine tratată prin corectarea cauzei subiacente şi prin urinare forţată. Absorbantele şi cateterizarea externă trebuie utilizate cu atenţie deoarece cresc riscul de dependenţă funcţională. Cateterele interne permanente trebuie utilizate numai la pacienţii cu boli de piele.

BIBLIOGRAFIE

Appelgate WB, Blass, JP, Williams TF: Instruments for the functional assessement of older patients. N Engl J Med 1990; 322:1207-1214.

Francis J, Martin D, Kapoor WN: A prospective study of delirium in hospitalized elderly. JAMA 1990; 263:1097-1101.

Grisso JA, Kelsley JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, Hoffman S, Kaplan F: Risk factors for falls as a cause of hip fractures in women. N Engl J Med 1991;324:1326-1331.

Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB: Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Book Co., 1994.

Katzman R, Jackson JE: Alzheimer's disease: Basic and clinical advances. J Am Geriatr Soc. 1991; 39:516-525.

Katzman R: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Curr Opin Neurobiol 1994; 4:703-707.

McConnel JD:: Treatement guidelines and patient classification. Br J Urol 1995; 76 Suppl 1:29-46

Oesterling JE: Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. N Engl J Med 1995; 332:99-109.

Ouslander JG: Geriatric urinary incontinence. Disease-A-month 1992; 38:65-149.

Schneider LS, Tariot PN: Emerging drugs for Alzheimer's Disease. Med Clin North Am 1994;78:911-934.

Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al.: Risk factors for delirium in hospitalized elderly. JAMA 1992; 267:827-831.

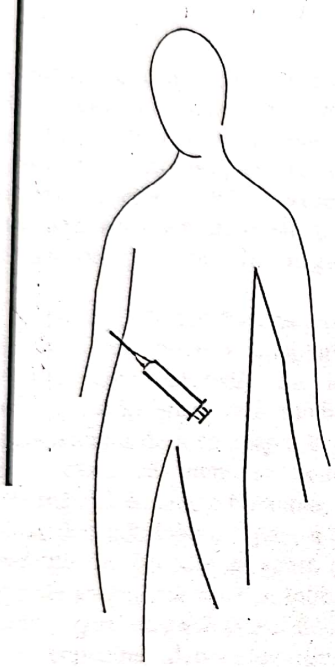
Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garret P, Gottschalk M, Koch ML, Trainor K, Horwitz RI: A multifactorial intervention to reduce risk of falling among elderly people living in thr comunity, N Engl J Med 1994; 331:821-827.

Urinary Incontinence Guidelines Panel: Urinary incontinence in adults. Clinical practice guideline. AHCPR Pub No 92-0038. Rockville MD, Agency for Health Care Policy and research, US Department of Health and Human Services, March 1992.

Whitehouse PJ, Geldmacher DS: Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease. Clin Geriatr Med 1994; 10:339-350

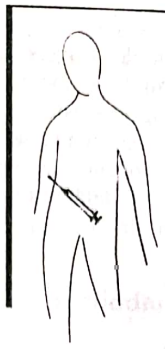
Abuzul de substanțe

Secțiunea XVI



125 ABUZUL DE ALCOOL ŞI ALTE SUBSTANȚE

125



Abuzul de alcool şi alte substanţe

Abuzul de alcool şi alte substanţe constituie o problemă enormă medicală şi economică în toată lumea. Se estimează că 15-20 milioane de americani sunt fie băutori problemă fie alcoolici. În jur de 10 milioane utilizează marijuana regulat şi aproximativ 2 milioane utilizează cocaina. Multe decese prin supradoză, sinucidere, omucidere, accidente de circulaţie sau boli infecţioase au loc anual datorită abuzului ilegal de droguri.

Abuzul de droguri se înţelege cel mai bine în termeni comportamentali; este un mod de proastă adaptare la utilizarea oricărei substanţe, care persistă în ciuda consecinţelor adverse sociale, psihologice sau medicale. *Toleranţa* este abilitatea organismului de a se adapta la doze repetate de drog şi prin aceasta să atenueze acţiunea farmacologică a drogului. Pe măsură ce creşte toleranţa, sunt necesare doze mai mari, mai des administrate pentru a se obţine efectul dorit. *Dependenţa fizică* poate să apară şi să ducă la sindromul psihologic de abstinenţă dacă se întrerupe utilizarea drogului. *Dependenţa psihologică* poate duce la necesitatea imperioasă de a consuma alcool sau drog şi comportamente asociate pentru a obţine acea substanţă.

SCREENING

Medicii ocupă o poziţie unică ce le permite să identifice pacienţii care fac abuz de alcool sau alte substanţe şi să iniţieze un tratament înainte să apară probleme serioase sociale, medicale sau psihiatrice. Indiciile anamnestice de abuz de droguri includ boli ca endocardita, hepatita B sau C, tuberculoza, boli transmisibile sexual frecvente, pneumonii, abcese cutanate şi infecţia HIV. Alte indicii sunt vizite frecvente la serviciile de urgenţă pentru dureri toracice ale persoanelor tinere, insomnie, schimbări de dispoziţie, dureri cronice, traumatisme repetitive şi probleme de comportament sau sociale. Elementele clinice sunt de obicei nespecifice, dar pot include urme de înţepături (frecvent acoperite de tatuaje), edem al extremităţii superioare, sinuzită cronică sau un sept nazal cicatricial sau perforat în urma prizării de cocaină şi prezenţa simptomelor de abstinenţă.

Instrumentele de screening obiectiv pentru abuzul de alcool includ Testul screening al alcoolismului din Michigan şi chestionarul CAGE (nevoia de a reduce cantitatea băută, plictisit de criticile pentru băut, sentimente de vinovăţie faţă de băut şi nevoia unei băuturi de dimineaţă de „deschis ochii"). În chestionarul CAGE, două răspunsuri pozitive identifică 75% din alcoolici cu o specificitate de 95%. Chestionare similare pot identifica şi alte tipuri de abuzuri de substanţe. Screeningul prin teste sanguine sau de urină este util dar nu poate fi obţinut fără consimţământul pacientului. Testele urinare pot fi folosite la identificarea de marijuana, cocaină, opioide, fenciclidină, barbiturice, benzodiazepine şi amfetamine; testele pozitive trebuie confirmate prin cromatografie gazoasă-spectrometrie de masă. Aceste teste pot indica abuzul într-o anumită perioadă de timp dar nu pot determina modul de administrare şi nici existenţa dependenţei.

ABUZUL DE ALCOOL ŞI DE TUTUN

Nicotina

Fumatul este cea mai grea povară de sănătate a societăţii şi cauza cea mai prevenibilă de deces în Statele Unite. Se estimează de către Centrele de control şi prevenţie a bolilor că fumatul este răspunzător de mai mult de 420.000 de decese anual. S-a stabilit legătura cauzală a fumatului cu neoplasmul pulmonar şi alte neoplasme, boli cardiovasculare, BPOC şi complicaţii ale sarcinii, boli gastro-intestinale şi alte boli. Fumatul pasiv este implicat în cancerul pulmonar, boli cardiovasculare şi alte tulburări pulmonare.

Nicotina este un stimulent înalt adictiv care poate conduce la dependenţă, toleranţă şi sindrom de abstinenţă. Sindromul de abstinenţă este foarte variabil, dar de obicei cuprinde iritabilitate, nerăbdare, anxietate, dificultăţi de concentrare, tulburări ale somnului, apetit crescut şi necesitatea imperioasă de a fuma. Adicţia rapidă este factorul cheie pentru utilizarea în continuare a ţigărilor.

Din 1965, prevalenţa fumatului în rândul adulţilor a scăzut de la 42,2% la 25,5% în 1994. În ciuda acestui rezultat promiţător, numărul actual de fumători a scăzut doar puţin datorită creşterii populaţiei Statelor Unite începând din 1965. Indicii de prevalenţă s-au plafonat în 1993. În rândul adolescenţilor, ritmul de începere a fumatului a crescut din 1984 până în 1989, adăugând aproximativ 600.000 de adolescenţi în rândurile fumătorilor. Acest fapt este crucial, de vreme ce 80% din fumătorii adulţi au început fumatul din adolescenţă. Un motiv major de creştere a numărului de adolescenţi fumători este campania eficientă de marketing dusă de industria de tutun. Din 1980 până în 1991, cheltuielile totale de reclamă şi promoţionale au crescut de la 2,1 la 4,6 miliarde de dolari. Food and Drug Administration ia acum în considerare impunerea de noi restricţii reclamelor pentru ţigări şi consumului de ţigări al adolescenţilor.

Alcoolismul

Costul consumului de alcool asupra societății este mare, provoacă aproximativ 100.000 de decese anual în Statele Unite, jumătate prin traumatisme. Consumul de alcool este implicat în aproape jumătate din toate decesele prin accidente de circulație și joacă un rol major în omucideri, sinucideri, violența domestică și vagabondaj. Complicațiile consumului de alcool costă societatea mai mult de 130 miliarde de dolari anual în Statele Unite. Recunoașterea problemei este crucială, de vreme ce diagnosticul și tratamentul precoce îmbunătățesc prognosticul pentru recuperare.

Farmacologie

Alcoolul se absoarbe rapid și poate fi depistat în sânge în câteva minute. Etanolul are o moleculă mică, solubilă în apă și lipide; traversează cu ușurință membranele biologice și pătrunde în toate țesuturile organismului. Nouăzeci la sută din alcool este metabolizat hepatic iar restul este excretat renal, pulmonar sau prin piele. Eliminarea este independentă de concentrație; un om de 70 kg. poate metaboliza 5-10 g/oră. Odată ce nu mai bea, nivelul sanguin scade cu 10-25 mg/dl/h.

Metabolism

Multe din efectele consumului cronic de alcool rezultă din metabolizarea sa pe calea alcool dehidrogenazei și de către sistemul microzomal de oxidare a etanolului (Fig. 125.1). Calea alcool dehidrogenazei transformă alcoolul în acetaldehidă, care apoi este transformată în acetat. În ambele reacții, nicotinamida-adenin dinucleotida (NAD) este redusă la NADH. NADH în exces produce un număr de probleme metabolice, inclusiv niveluri crescute de acizi lactic și uric,

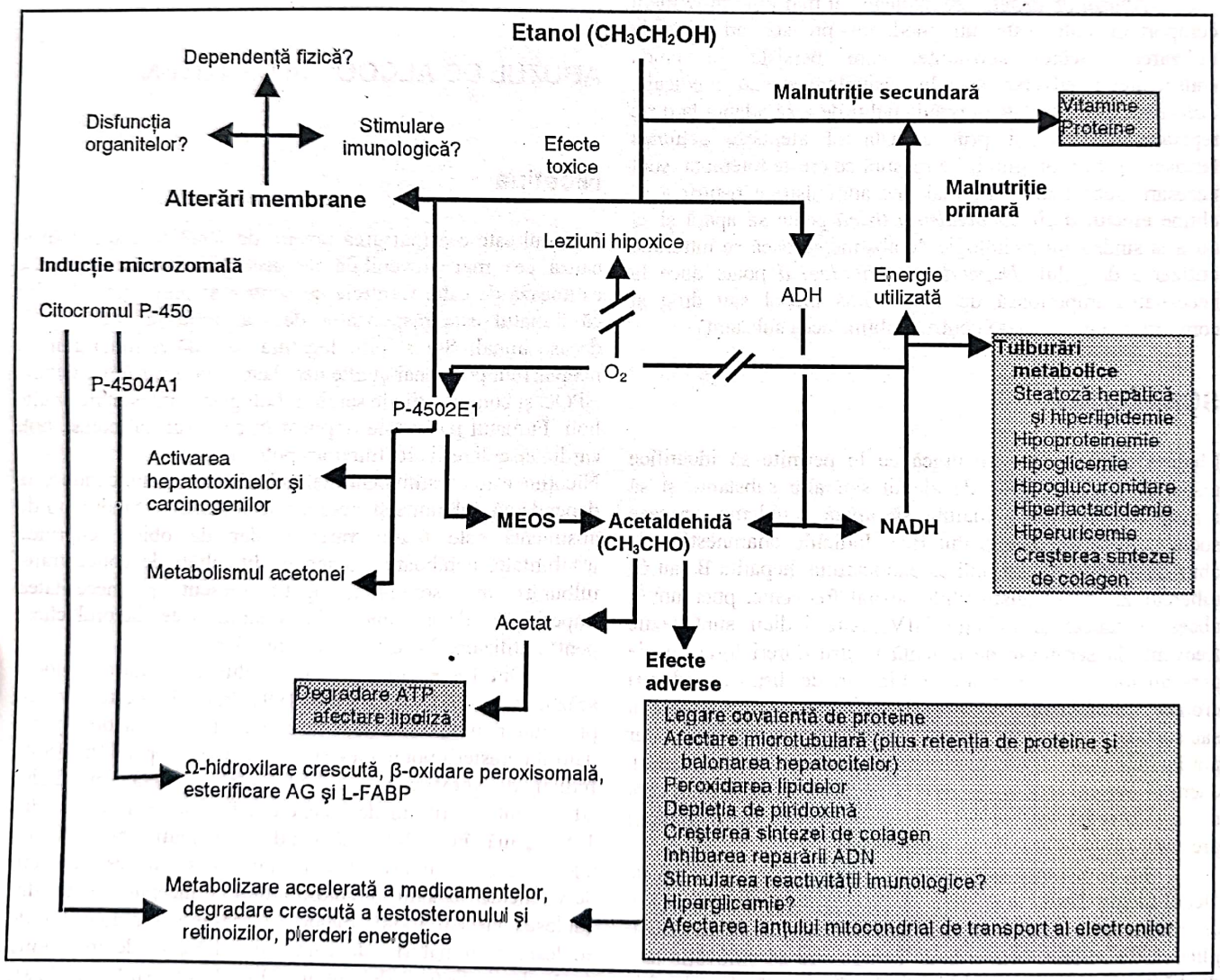


Figura 125-1

Efectele toxice și metabolice ale abuzului de alcool. ADH = alcool dehidrogenaza; AG = acizi grași; L-FAPB = proteina hepatică de legare a acizilor grași; NADH = nicotinamida – adenină dinucleotidă redusă. (Din Lieber, CS: Medical disorders of alchoholism. N Engl J Med 1995; 333 (16): 1060. Retipărit cu permisiune.

hiperlipidemie, hipoglicemie (printr-un blocaj al gluconeogenezei), hipoproteinemie şi creşterea sintezei de colagen. Însăşi acetaldehida are efecte toxice şi poate produce moarte celulară. Poate bloca eliberarea de proteine din hepatocite; creşterea în conţinut de proteine, lipide şi apă poate duce la balonarea hepatocitelor, identificată în afectarea cronică hepatică. În sfârşit, acetaldehida poate traversa placenta şi să afecteze metilarea ADN fetal, contribuind la sindromul alcoolic fetal.

Consumul pe termen lung de alcool induce sistemul microsomal de oxidare a etanolului şi citocromul P-4502E1, o enzimă cheie în oxidarea etanolului. Aceasta contribuie la dezvoltarea toleranţei şi creşte metabolizarea multor medicamente, inclusiv pentobarbital, propanolol, tolbutamida, warfarina şi diazepam. Citocromul P-4502E1 transformă multe substanţe străine (solvenţi, agenţi anestezici, cocaină, izoniazidă, acetaminofen) în metaboliţi foarte toxici. Activează carcinogenii şi, cuplat cu deficitul de vitamină A şi creşterea puterii de mutagenicitate a tutunului produsă de alcool, poate conduce la o incidenţă crescută a neoplasmelor gastrointestinale, pulmonare şi mamare. În final, în contrast cu consumul cronic, consumul pe termen scurt poate inhiba metabolismul multor medicamente datorită competiţiei directe pentru sistemul citocromului P-4502E1.

Efecte medicale

Consecinţele medicale ale consumului de alcool pe termen lung se găsesc în Tabelul 125-1. Multe din aceste probleme apar prin deficitul nutriţional. Conţinutul energetic al alcoolului este de 7,1 kcal/g şi alcoolul poate reprezenta jumătate din aportul caloric al alcoolicului. Malnutriţia apare atunci când alcoolul înlocuieşte nutrienţii normali şi când apare malabsorbţia consecutiv unor probleme gastrointestinale ca pancreatita cronică cu insuficienţă pancreatică. Nivelele de acid folic, tiamina şi alte vitamine sunt scăzute. Cele mai frecvente tulburări legate de nutriţie includ neuropatia periferică, miopatia şi sindromul Wernicke-Korsakoff.

Multe din aceste probleme medicale sunt mai severe la femei şi la bătrâni. Nivelele sanguine de alcool au tendinţa de a fi mai mari la femei datorită volumului corporal mai mic, proporţii mai mari de grăsime şi la femeile mai tinere datorită unei activităţi mai scăzute a alcool dehidrogenazei gastrice. Afectarea hepatică, ciroza şi atrofia cerebrală progresează mai rapid la femei decât la bărbaţi cu istoric similar de consum de alcool.

Genetică

Factorii genetici joacă un rol mare în apariţia alcoolismului la anumiţi indivizi. Studiile pe copii naturali şi adoptivi sugerează o susceptibilitate transmisă genetic pentru alcoolism. Unele lucrări mai vechi implicau gena pentru receptorul D2 pentru dopamină, dar studii ulterioare nu au confirmat acest lucru. Natura exactă nu este încă cunoscută. Diferenţele între vitezele de metabolizare a etanolului şi severitatea afecţiunii hepatice datorate alcoolului sunt, de asemenea, determinate parţial genetic. Nivelurile de alcool dehidrogenază gastrică diferă în diferite grupuri etnice, de exemplu, o mare parte din japonezi au deficit de o izoenzimă a alcool dehidrogenazei şi de aceea pot avea nivele sanguine de acetaldehidă crescute şi reacţie de îmbujorare alcoolică dacă consumă alcool.

TABELUL 125-1 Tulburări legate de consumul de alcool

Sistemul sau organul afectat	Tulburare
Nutriţie	Deficienţă de: Acid folic, tiamină, piridoxină, niacină şi riboflavină Magneziu, zinc, calciu Proteine
Creier	Encefalopatie hepatică Sindromul Wernicke-Korsakoff Atrofie cerebrală Amblioplie Mielinoliză pontină centrală Boala Marchiafava-Bignami
Nervi	Neuropatie
Muşchi	Miopatie
Ficat	Steatoză hepatică Hepatită Ciroză Hepatom
Cord	Hipertensiune Cardiomiopatie Aritmie
Sânge	Anemie Leucopenie Trombocitopenie Macrocitoză
Intestin	Esofagită şi gastrită Pancreatită
Metaboliţi şi electroliţi	Hipoglicemie Hiperlipidemie Hiperuricemie Cetoacidoză Hipomagneziemie Hipofosfatemie
Endocrin	Sindromul Pseudo-Cushingoid Atrofie testiculară Amenoree
Oase	Osteopenie

Din Diamond I: Alcoolismul şi consumul de alcool. În Wyngaarden JB, Smith LH, Jr (eds.): Cecil's Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 45; cu acord.

Intoxicaţia acută cu etanol

De vreme ce nu există barieră hematoencefalică pentru alcool, intrarea acestuia în creier este rapidă şi este limitată primar de fluxul sanguin cerebral şi de permeabilitatea capilară. În scurt timp după ingestie, concentraţia alcoolului în creier este aproape egală cu cea din sânge. Semnele şi simptomele sunt listate în Tabelul 125-2. Acestea variază funcţie de ritmul consumului şi sunt mai severe când nivelul alcoolului creşte, apoi scade. Pe măsură ce nivelul sanguin creşte, pacienţii pot căpăta dificultăţi de vorbire, ataxie, lipsă de coordonare şi mişcări oculare lente sau neregulate. La niveluri sanguine mai mari, depresia SNC şi deteriorarea

TABELUL 125-2 Nivelul alcoolemiei și simptomele

Nivel	Consumatori sporadici	Consumatori cronici
50(nivel de petrecere)	Euforie	Fără efect observabil
75	Gregar sau limbut	Frecvent fără efect
100	Lipsă de coordonare; din punct de vedere legal intoxicat	Semne minime
125-150	Comportament dezinhibat; lipsă de control episodică	Euforie plăcută sau lipsă de coordonare benignă
200-250	Pierderea stării de alertă; letargie	Efort pentru menținerea controlului emoțional și motor
300-350	Stupor și comă	Lentoare și încet.
>500	Unii mor	Coma

funcțiilor vestibulare și cerebrale produc disartrie, ataxie, nistagmus, diplopie, depresie respiratorie, vomă și aspirare pulmonară. Pentru nebăutori, pot apare stupor și coma la 400 mg/dl și decesul la 500 mg/dl prin depresie respiratorie, hipotensiune și acidoză. Pierderile de memorie alcoolică (amnezie) pot apare după consumul de mari cantități de alcool și constituie un semn de intoxicație serioasă și dependență probabilă.

Beția ușoară nu necesită tratament, ci numai observare. Cei cu deshidratare severă sau stupor necesită evaluare îndeaproape, în special dacă există și utilizarea altui drog. Trebuie luate în considerare și alte diagnostice posibile: hipoglicemie, acidoză, meningită și hematom subdural. Indiciile de traumatism cranian sau semne neurologice de focar necesită examen tomografic computerizat (CT) pentru excluderea patologiei intracraniene. La pacienții comatoși sau cu hipoventilație severă poate fi necesară intubarea. Dacă alcoolemia depășește 600 mg/dl poate fi necesară hemodializa.

Sindromul de sevraj

Sindromul de sevraj alcoolic poate fi împărțit în mai multe stadii funcție de gravitatea dependenței fizice. Sindroamele minore de sevraj pot începe în 8-12 ore și să continue 3-5 zile. Pacienții pot avea tremor, transpirații, anxietăți, tahicardii, greață, diaree și insomnie. Aceste simptome reflectă o stare de hiperexcitație adrenergică centrală care începe atunci când dispare influența inhibitorie a alcoolului. În general, ajunge tinerea sub observație. Pacienții cu dependență alcoolică marcată pot dezvolta simptome mai grave la 12-24 ore după ultimul pahar. Acestea includ tremurături, hiperactivitate, tahicardie, răspuns de tresărire crescut, insomnie, coșmaruri, halucinații vizuale și necesitatea imperioasă de alcool. Convulsiile de sevraj pot apare la 12-48 ore după abstinență și pot fi episoade unice sau multiple de convulsii tonico-clonice. Status epilepticus apare la mai puțin de 3 % din pacienți. Dacă convulsiile sunt focale sau însoțite de febră sau status, atunci sunt necesare investigații suplimentare.

Stadiul cel mai sever este delirium tremens, care tipic apare la 72-120 ore de la abstinență la aproximativ 5% din pacienți după un deceniu sau mai mult de băut intens. Acești pacienți au delir acut, o stare confuzională, agitație, tremurături, insomnii, incontinență, hipertensiune, tahicardie, transpirații abundente și febră (frecvent 40□C sau mai mult). Pacienții pot fi combativi, distructivi și periculoși. Mulți pacienți sunt subnutriți și pot avea semne de insuficiență hepatică, gastrită, deshidratare, infecții, polineuropatii sau sindrom Wernicke. Delirium tremens poate dura cel puțin câteva zile și este o urgență medicală.

Management

Pacienții cu sindroame minore de sevraj pot fi supravegheați ambulatoriu. Totuși, acei pacienți cu hiperactivitate, probleme medicale concomitente și istoric de probleme de sevraj în antecedente, ar trebui spitalizați. Principiile managementului sunt controlul simptomelor și prevenirea complicațiilor severe (Tabelul 125-3). Semnele vitale trebuie normalizate și trebuie începută o sedare moderată cu un alt hipnotic sedativ. Benzodiazepinele cu durată lungă de acțiune ca clordiazepoxid și diazepam sunt foarte active în aceste condiții. La pacienții cu afectare hepatică semnificativă pot fi folosite lorazepam sau oxazepam, de vreme ce aceste medicamente nu sunt metabolizate decât în mică măsură de ficat. Benzodiazepinele pot fi administrate intravenos, dar administrarea intramusculară trebuie evitată (cu excepția lorazepam) datorită absorbției neregulate. Eficiența tratamentului poate fi judecată funcție de frecvența cardiacă, tensiunea arterială și gradului de tremor, agitație sau insomnie. Barbituricele (fenobarbital) pot înlocui benzodiazepinele.

În caz de halucinații sau agitații severe, se poate utiliza cu atenție haloperidol, dar trebuie administrat împreună cu benzodiazepinele, deoarece coboară pragul de convulsii. Cel mai bine este să fie utilizat după 48 ore când riscul de convulsii a scăzut. Trebuie administrată tiamină înainte de a administra glucoză intravenos pentru a preveni precipitarea sindromului Wernicke-Korsakoff. Pentru reducerea activității adrenergice se pot administra beta-blocanți și clonidină, ceea ce poate reduce perioada de spitalizare și cantitatea administrată de benzodiazepine.

TABELUL 125-3 Managementul sevrajului de alcool

Se supraveghează și se normalizează semnele vitale
Se rehidratează și se refac electroliții
Se începe sedarea cu benzodiazepine și barbiturice (clordiazepină 25-100 mg p.o. la 4 h la nevoie sau diazepam)
Utilizarea haloperidolului (1-2 mg p.o. la 6 h) cu atenție dacă există halucinații sau agitații
Se administrează acid folic (1 mg p.o. zilnic și tiamină (100 mg i. m. și apoi 100mg p.o. zilnic 3-5 zile. Se administrează înaintea încărcării cu glucoză)
Se măsoară și se completează calciul și fosfații
Se administrează vitamine cu zinc, zilnic
Se încep beta blocanți (atenolol 50 mg) sau clonidină (0,2 mg p.o. de două ori pe zi) pentru a reduce semnele adrenergice

Tratamentul convulsiilor de sevraj rămâne controversat. De vreme ce utilizarea pe termen lung a fenitoinei nu se consideră utilă, este rezonabil să se considere utilizarea fenitoinei pe termen scurt la pacienţi cu sevraj cu istoric documentat de convulsii nealcoolice sau convulsii de sevraj.

Delirium tremens are o mortalitate de 20-40% la cei care nu primesc tratament. Aceşti pacienţi trebuie internaţi în secţiile de terapie intensivă, cu mare atenţie asupra principiilor generale de management al sevrajului. Trebuie evitată restricţia fizică, dacă este posibil, dar trebuie sedat suficient pentru a evita traumatismele autoinduse. Diazepam 5-10 mg. se poate administra la fiecare 5-15 minute, până când pacientul devine calm, şi se continuă în terapie de menţinere la fiecare 1-4 ore în funcţie de necesităţi. Unii pacienţi pot necesita până la 1200 mg de diazepam în primele 4 ore de tratament.

Rata de recidivă în alcoolism este înaltă. După dezintoxicare, pacienţii trebuie trimişi într-un program interdisciplinar de reabilitare. Membrii familiei, prietenii şi rudele trebuie să se implice iar grupurile de sprijin cum sunt Alcoolicii Anonimi sau Al-Anon pot fi de ajutor. Aceşti pacienţi cu probleme cu alcoolul identificaţi prin testarea pacienţilor ambulatori vor necesita evaluarea în continuare pentru a stabili dependenţa de alcool. Cei cu probleme de dependenţă moderată trebuie orientaţi către serviciile de tratament ambulator, în timp ce cei cu dependenţă mai severă pot necesita tratament în spital.

Tratamentele farmacologice, care pot ajuta, includ noii inhibitori de serotonină (exemplu fluoxenetină), care s-a demonstrat că reduc ingestia de alcool, probabil prin ameliorarea depresiei. Alţi agenţi sunt antagonistul de narcotice naltrexona, care ajută la reducerea necesităţii de consum. Se poate administra odată zilnic timp de 12 săptămâni, dar poate precipita sevrajul de opioide dacă pacientul este dependent de opioide. Disulfiramul este folosit pentru prevenirea recăderii prin blocarea aldehid dehidrogenazei, conducând la concentraţii crescute de acetaldehidă. Cei care beau şi iau disulfiram vor resimţi îmbujorare, tahicardie, palpitaţii, cefalee şi dispnee. Aceste simptome, inconfortabile, sunt autolimitate şi de obicei fără risc pentru pacient. Alcoolicii care sunt consumatori zilnici şi care se implică în tratament sunt buni candidaţi pentru tratamentul cu disulfiram supravegheat, dar trebuie evitat la cei cu suferinţe cardiace, convulsii, ciroză, diabet, sarcină şi niveluri sanguine crescute de transaminaze.

ABUZUL DE MEDICAMENTE

Benzodiazepine

Benzodiazepinele sunt prescrise frecvent şi pot produce dependenţă atât fizică cât şi psihologică şi un sindrom de sevraj potenţial periculos. Efectele acestor medicamente sunt aditive cu alţi deprimanţi ai SNC ca alcoolul şi barbituricele.

Benzodiazepinele sunt disponibile sub forma de agenţi cu durată scurtă de acţiune ca temazepam şi triazolam.; agenţi cu durată medie de acţiune ca alprazolam, lorazepam şi oxazepam şi agenţi cu durată lungă de acţiune ca clordiazepoxid, diazepam, flurazepam şi clonazepam. Flunitrazepam ("roach" sau "roofies") a devenit o benzodiazepină populară de abuz în sudul Statelor Unite. Nu este disponibilă în Statele Unite dar intră în ţară prin Mexic, America Centrală şi de Sud şi din alte ţări. În general, acei agenţi cu durată de înjumătăţire mai scurtă au un sindrom de sevraj mai intens. Vârsta înaintată, anumite medicamente (cimetidina) şi insuficienţa hepatică pot afecta metabolizarea.

Simptomele de sevraj depind de durata timpului de înjumătăţire, durata utilizării şi de doză. Debutul simptomelor de sevraj se face la 2-4 zile pentru medicamentele cu acţiune scurtă şi 5-6 zile la cele cu durata mai lungă. Sevrajul se caracterizează prin anxietate intensă, insomnie, iritabilitate, pierderi în greutate, spasme musculare, palpitaţii, diaree, hipersensibilitate la lumină şi sunet, modificări de percepţii, tremor şi convulsii. Pot apare atacuri de panică şi coşmaruri neliniştitoare după abuzul îndelungat şi pot apare şi dispare multe luni.

Tratamentul este dificil datorită simptomelor intense şi a duratei lungi de sevraj. Dezintoxicarea necesită o schimbare cu o benzodiazepină cu durată lungă de viaţă ca clonazepam sau diazepam şi un regim de oprire treptată de 7-10 zile pentru agenţii cu durată scurtă şi 10-14 zile pentru cele cu durată mai lungă. Se poate folosi propranolol pentru a scădea tahicardia, hipertensiunea şi anxietatea. În intoxicaţia acută, se poate da flumazenil, un antagonist competitiv al benzodiazepinelor pe cale intravenoasă dar poate precipita convulsii dacă există şi abuz de antidepresive triciclice sau cocaină.

Barbiturice

Barbituricele cuprind un grup mare de medicamente sedative cu timpi de înjumătăţire variaţi. Cele mai folosite sunt cele cu durata scurtă de viaţă (pentobarbital şi secobarbital) şi cele cu durata medie (amobarbital, aprobarbital şi butalbital). Pacienţii cu intoxicaţii acute sunt greoi, cu gândire dificilă, vorbire bolborosită, memorie şi gânduri proaste, nistagmus, diploplie şi vertigo.

Simptomele de sevraj seamănă cu cele din abuzul de alcool. Acele medicamente cu timp de înjumătăţire scurt (8-24 ore) vor produce un sindrom de sevraj cu evoluţie rapidă, în timp ce medicamentele cu timp de înjumătăţire lung vor avea simptome mai puţin severe. Simptomele cuprind nelinişte, tremor, tahicardie, anxietate, insomnie, hiperpirexie, vomă, crampe abdominale şi reflexe hiperactive. Psihozele şi convulsiile generalizate sunt rare. Tratamentul necesită estimarea dozei zilnice a medicamentului utilizat şi utilizarea unei doze echivalente de fenobarbital pentru stabilizarea pacientului. Doza este apoi scăzută timp de 4-14 zile depinzând de timpul de înjumătăţire al medicamentului. Benzodiazepinele pot fi utile pentru a reduce simptomele. Pentru supradozarea acută, cărbunele activ oral şi alcanizarea urinii (pH>7,5) cu diureză forţată pot fi eficiente.

Opioizi

Opioizii includ alcaloizii naturali şi sintetici pornind de la opium şi drogurile pur sintetice care mimează heroina.

TABELUL 125-4 Opiaceele prescrise frecvent

Agoniști
Morfina
Metadona
Mepiridina (Demerol)
Oxicodona (Percodan)
Propoxifen (Darvon)
Heroina
Hidromorfina (Dilaudit)
Fentanil (Sublimaze)
Codeină
Agoniști-antagoniști micști
Pentazocina (Talwin)
Nalbufina (Nubain)
Buprinorfina (Buprenex)
Butorfanol (Stadol)
Antagoniști
Naloxone (Narcan)
Naltrexone (Trexan)

Din O'Brien C: Drug abuse and dependence. In Wyngaarden JB, Smith LH, Jr [eds.]: Cecil's Textbook of Medicine 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 45; cu permisiune.

Drogurile curent implicate în abuz sunt heroina, morfina, codeina, oxicodon, meperidin și fentanil (Tabelul 125-4). Abuzul apare pe măsură ce pacientul caută tratament din motive legitime iar apoi progresiv necesită opioizi mai puternici pentru durerea ce se agravează sau în scop de dependență și ușurarea anxietății și depresiei. Alții utilizează greșit în mod intenționat opioizii pentru capacitățile lor de a produce euforii. Incidența dependenței de opioizi în rândul medicilor și asistentelor este mai mare decât în rândul altor grupuri cu educație similară. Utilizarea de heroină intravenos, mai ales când este combinată cu cocaină ("speedball"), este în creștere și reprezintă un comportament cu risc crescut pentru infecție HIV.

Opioidele pot fi clasificate ca *agoniști, agoniști-antagoniști micști* și *antagoniști*. Acționează pe receptori specifici care au distribuție largă. Se crede că opioidele acționează asupra neuronilor inhibitori care inhibă tonic neuronii dopaminergici, ducând la creșterea cantității de dopamină. Potența depinde de metabolism și de afinitatea neuronului, de exemplu heroina este înalt liposolubilă și pătrunde repede în creier. Acele medicamente cu acțiune mixtă pot acționa ca agoniști asupra unor receptori opioizi și să ușureze durerea, dar pot înlocui morfina la nivelul altor receptori și să precipite sevrajul.

Supradozajul acut cu opioide apare atunci când un utilizator ia o doză mai mare decât cea normală sau un fost utilizator și-a pierdut toleranța și începe dozajul la nivelul anterior. Sindromul acut (de obicei de la heroina intravenoasă) este marcat de cianoză, edem pulmonar, detresă respiratorie și modificări ale statusului mintal care progresează către comă. Alte manifestări includ presiune crescută intracraniană, convulsii, febră și mioză extremă. Sindromul acut pare să se datoreze substanțelor de falsificare din amestec, mai degrabă decât opiaceului însuși. Practicile intravenoase nesterile pot duce la abcese cutanate, celulită, meningită, tromboflebită, endocardită, hepatită și infecție HIV. Complicațiile neurologice ale heroinei intravenoase includ mielită transversă, polineuropatie inflamatorie și leziuni ale nervilor periferici.

Pentru supradozajul acut, trebuie administrat intravenos naloxonă și repetată la interval de 2-3 minute. Pacienții ar trebui să răspundă în câteva minute cu creșterea diametrului pupilelor, frecvenței respiratorii și nivel de prezență. Dacă nu apare nici un răspuns, se exclude supradozajul opioid și se vor căuta alte cauze. Naloxona trebuie titrată cu atenție deoarece poate precipita simptome acute de sevraj la pacienții dependenți.

Simptomele de sevraj apar la 6-10 ore după ultima injecție cu heroină. Sentimentul de nevoie imperioasă de heroină, anxietate, neliniște, iritabilitate, rinoree, lăcrimare, transpirație și căscături apar devreme și sunt urmate de pupile dilatate, piloerecție, anorexie, greață, vărsături, diaree, crampe musculare, dureri osoase, mialgii, tremor, tulburări ale somnului și rareori convulsii. Aceste simptome ajung maxime în 36-48 ore și apoi se mențin 5-10 zile, dacă nu sunt tratate. Poate exista un sindrom de abstinență prelungit până la 6 luni, caracterizat prin anxietate ușoară, tulburări ale somnului, bradicardie, hipotensiune și reactivitate scăzută. Sevrajul poate fi ajutat cu metadonă, care este un agonist sintetic cu durată lungă de acțiune care previne instalarea bruscă a simptomelor SNC. După doze de testare, metadona poate fi administrată de două ori pe zi și apoi scăzută timp de 7-10 zile. Levometadil acetat, un agonist cu durată lungă de acțiune, și bruprenorfina, un agonist parțial, pot fi administrate fiecare din ele de trei ori pe săptămână. Clonidina poate reduce hiperactivitatea adrenergică și este deosebit de eficientă în combinație cu o benzodiazepină.

Pacienții cu recăderi multiple pot fi menținuți pe metadonă, de obicei în doze de 60 mg sau mai mult zilnic. S-a arătat că metadona reduce utilizarea opioidelor și comportamentul criminal și ameliorează sănătatea și starea de angajare. Poate fi utilizat ani de zile sub supraveghere adecvată. Naltrexona este un antagonist opioid cu durată lungă de acțiune care blochează utilizarea impulsivă de opiaceu. Poate fi administrat zilnic sau de 2-3 ori pe săptămână, dar doar după ce pacientul este complet dezintoxicat, de vreme ce poate precipita sevrajul. Farmacoterapia trebuie combinată cu psihoterapia și cu programele de reabilitare pentru rezultate optime.

Amfetaminele

Cele mai frecvente amfetamine care duc la abuz sunt dextroamfetamina, metamfetamina, metilfenidat, efedrina, propilhexadrina și fenmetrazina. Au fost utilizate pentru slăbit, tulburări cu deficit de atenție și narcolepsie, deși utilizarea actuală este strict limitată. Inhibă reabsorbția de dopamină și eliberează dopamina din depozitele intracelulare.

Toleranța apare repede la efectele stimulante iar efectele toxice pot apare la doze mai mari. Efectele toxice seamănă cu schizofrenia acută paranoidă cu iluzii și halucinații. Simptomele de sevraj sunt similare cu cele care apar asociate cocainei. Există o reducere a apetitului, dar pacienții recâștigă în greutate când se opresc amfetaminele. În primii ani ai deceniului, metamfetamina cristalizată (gheață) nou sintetizată a fost introdusă pe piață; încălzită și inhalată, produce o stare de intoxicare de durată mai

periculoasă.

Toxicitatea acută a amfetaminelor se caracterizează prin efecte excesive simpatomimetice cu tahicardie, tremor, hipertensiune, hipertermie şi posibile aritmii. Poate exista comportament convulsiv stereotip şi halucinaţii tactile, vizuale sau auditive. Utilizatorii cronici pot avea o incidenţă crescută de schizofrenie. Există dovezi de degenerări neurologice în zonele bogate în dopamină din creier, probabil datorită formării neurotoxinei 6-hidroxidopamină, care constituie un risc crescut pentru dezvoltarea mai târziu a unui sindrom Parkinsonian. Principiile de tratament includ mediu liniştit şi benzodiazepin pentru anxietate. Acidifierea urinii cu clorură de amoniu poate accelera excreţia de amfetamină.

ABUZUL DE DROGURI ILICITE

Cocaina

Cocaina este un alcaloid natural derivat din planta coca. A fost introdus în Statele Unite la sfârşitul secolului 19 ca anestezic local şi ca ingredient în ceaiuri, băuturi şi medicamente patentate. Abuzul a dus la interdicţii de utilizare brevetată în 1914 şi s-au pus limitări stricte utilizării medicale.

Abuzul de cocaină a crescut dramatic în rândul adolescenţilor şi adulţilor tineri şi constituie o cauză frecventă a vizitelor legate de abuzul de droguri la serviciile de urgenţă. În ultimii 10 ani utilizarea s-a modificat de la forma pudră la forma pură şi forma "crack"- denumită astfel după cracmentele sau pocniturile pe care le face când este încălzită. Dă dependenţă într-un grad înalt.

Cocaina poate fi administrată oral sau intranazal, injectată intravenos sau prin fumat de crack. Timpul de înjumătăţire sanghin este de aproximativ o oră. Metabolitul major este benzoilecogonina care poate fi detectat în urină timp de 2-3 zile după o unică doză. Prin fumat, nivelele înalte cerebrale se obţin în câteva secunde, datorită vastului pat vascular pulmonar. Reacţia de plăcere intensă durează 20-30 minute, este urmată de depresie reactivă, agitaţie, insomnie şi anorexie şi mai târziu de oboseală, hipersomnolenţă şi hiperfagie ("prăbuşirea"). Complicaţiile medicale se agravează pe măsură ce modul de utilizare se intensifică. Concomitent se folosesc alcool sau alte sedative pentru a scădea anxietatea sau iritabilitatea. Combinarea de cocaină şi heroină, injectată intravenos, a condus la unele decese.

Cocaina are un efect puternic pe sistemul nervos central (SNC) şi vegetativ simpatic. Blochează reabsorbţia dopaminei prin legarea solidă de transportorul de dopamină în terminaţiile nervoase presinaptice, lăsând dopamina în exces în sinapsă să afecteze neuronul postsinaptic. Răspunsurile fiziologice sunt legate de excesul catecolaminic: tahicardie, hipertensiune, agitaţie, vasoconstricţie periferică, convulsii, tahipnee, midriază şi anorexie. Complicaţiile medicale se găsesc în Tabelul 125-5.

Complicaţiile medicale cele mai devastatoare sunt legate de efectele cerebrovasculare şi cardiovasculare ale cocainei. Cocaina produce vasoconstricţia puternică a arterelor cerebrale putând duce la accidente vasculare. Se asociază cu ischemia miocardică şi cu aritmii şi rareori cu infarct miocardic acut (IMA) la persoane tinere cu artere coronare normale sau aproape normale. Mecanismele principale sunt vasoconstricţia arterelor coronare, tromboza, agregare plachetară, inhibarea factorului activator a plasminogenului, creşterea consumului de oxigen şi ateroscleroza accelerată. Cei ce fac IMA necesită tratament agresiv cu heparină, nitraţi, trombolitice sau proceduri invazive. Utilizarea beta blocanţilor este controversată deoarece ischemia poate fi agravată de vasoconstricţie mediată necontrolată. Benzodiazepinele, nitraţii şi α antagonistul fentolamină se folosesc cu succes în tratamentul ischemiei miocardice. Acei pacienţi cu ECG normal sau cu modificări nespecifice pot fi trataţi în afara unităţilor de terapie intensivă, iar unii necesită doar 12 ore de ţinere sub observaţie. Pentru cei cu hipertensiune sau tahicardie induse de cocaină, sunt eficiente metroprolol sau labetolol.

Tratamentul de urgenţă a intoxicaţiei acute cuprinde obţinerea unei căi de acces vascular şi pe căile aeriene, dar este necesară şi monitorizare ECG. Se pot administra benzodiazepine intravenos cu repetare la fiecare 5 minute pentru controlul agitaţiei SNC. Sevrajul necesită un mediu de susţinere dar nu este necesară dezintoxicarea deoarece există puţine semne fizice ale dependenţei adevărate. Majoritatea pacienţilor suferă dependenţă psihologică cu nevoie

TABELUL 125-5 Complicaţiile asociate consumului de cocaină

Cardiace	***Pulmonare***
Angină	Pneumotorax
IMA	Pneumomediastin
Aritmie	Pneumopericard
Cardiomiopatie	Edem pulmonar
Miocardită	Exacerbări ale astmului
	Hemoragii pulmonare
Endocrine	Bronhiolită obliterantă
Hiperprolactinemie	Plămânul de "crach"
Gastrointestinale	***Psihiatrice***
Ischemie intestinală	Anxietate
Perforaţii gastrointestinale	Depresie
Colite	Paranoia
	Delir
Cap şi gât	Psihoze
Eroziunea smaltului dentar	Suicid
Ulceraţii gingivale	***Renal***
Keratită	
Defecte de epiteliu corneean	Rabdomioliză
Rinite cronice	***Obstetrice***
Sept nazal perforat	
Aspirarea septului nazal	Abrupţia placentară
Granulom de linie medie	Greutate mică la naştere
Olfactie alterată	Prematuritate
Neuropatie optică	Microcefalie
Sinuzită osteolitică	
	Altele
Neurologice	
	Moarte subită
Cefalee	Disfuncţie sexuală
Convulsii	Hiperpirexie
Hemoragie cerebrală	
Infarcte cerebrale	
Atrofie cerebrală	
Vasculită cerebrală	

Din Warner E: Cocaine abuse. Ann Intern Med. 1993; 19, 3:229. Retipărit cu permisiune.

imperioasă de cocaină, la un loc cu oboseală şi depresii. Recăderea este frecventă şi foarte greu de tratat. Studiile recente s-au concentrat asupra utilizării pe termen scurt al agoniştilor dopaminei (bromocriptină) sau antidepresivelor triciclice (în primul rând desipramina) pentru scăderea nevoii severe de cocaină şi a oboselii şi depresiei care urmează. Alte cercetări se concentrează asupra strategiilor de vaccinare - injectarea de analogi ai cocainei conjugaţi cu proteine pentru a induce sinteza de anticorpi anticocaină care să lege cocaina şi să prevină trecerea acesteia prin bariera hematoencefalică.

Cannabis

Drogurile derivate din cannabis includ *marijuana* (influorescenţe şi tulpini uscate ale cânepii producătoare de răşină) şi haşiş (un extract răşinos al cânepii). Majoritatea efectelor farmacologice provin de la metaboliţii din delta-9-tetrahidrocannabiol. Acest drog este foarte lipofil şi este prins în surfactantul pulmonar şi absorbit. Metaboliţii pot fi identificaţi în urină 2-3 zile după folosire şi până la 4 săptămâni pentru utilizatorii cronici. Alte droguri sau substanţe chimice, de exemplu opiu sau pasta de cocaină, pot fi amestecate cu marijuana pentru a-i creşte efectul.

Principala cale de ingestie este fumatul; modificările de stare psihică şi efectele intoxicaţiei se fac simţite în primele 3 minute cu efecte maxime la 1 oră. Efectele fiziologice acute sunt dependente de doză şi pot include creşterea frecvenţei cardiace, congestie conjunctivală, scăderea presiunii intraoculare, bronhodilatare, vasodilataţie periferică, gură uscată, tremor fin, slăbiciune musculară şi ataxie. Efectele psihoactive sunt euforia, creşterea percepţiei culorilor şi sunetelor, lentoare, lipsa de atenţie şi lipsa abilităţii de a învăţa lucruri noi. Conducerea vehiculelor cu motor este afectată. Pot apare toleranţă şi dependenţă fizică, iar utilizatorii cronici pot resimţi retrageri uşoare însoţite de iritabilitate, nelinişte, anorexie, insomnie sau hipertermie uşoară. Rareori pot apare atacuri de psihoză acută cu reacţii de panică. Tratamentul este de susţinere şi de liniştire; se pot folosi benzodiazepine la pacienţii cu agitaţie mai severă. Unii utilizatori cronici pot avea performanţe academice slabe, letargie, putere slabă de concentrare şi slabă motivaţie (sindromul amotival). Utilizările medicale de cannabis includ agenţi antiemetici la pacienţii cu chimioterapie (dronabinol) stimularea greutăţii (eficientă mai ales la pacienţii infectaţi HIV sau cu cancer) şi în tratamentul glaucomului şi spasticităţii musculare.

Drogurile psihedelice

Principalele droguri psihedelic-halucinogene sunt dietilamida acidului lisergic (LSD), fenciclidina (PCP), mescalina, psilocibin, 5-metoxi-3, 4-metilen dioxiamfetamina (MMDA) şi dimetiltriptamina. Aceste droguri produc sigur distorsiuni ale percepţiei sau gândirii, chiar şi la doze mici.

LSD este cel mai puternic drog psihedelic cunoscut. Interacţionează cu numeroşi receptori serotoninici din creier dar mecanismul psihoactiv real nu este cunoscut. În 20 minute de la ingestia orală apar efectele simpatomimetice ca midriaza, hipertermia, tahicardia, creşterea tensiunii arteriale, creşterea alertivităţii, tremor şi uneori greaţă şi vărsături. Până în 2 ore apar efectele psihoactive cu percepţii amplificate, distorsiuni ale percepţiei corpului, dispoziţii schimbătoare şi posibil halucinaţii vizuale. După 12 ore sindromul începe să se stingă dar oboseala şi tensiunea pot persista încă o zi. Toleranţa apare în câteva zile, dar recuperarea este rapidă. Pot apare reacţii acute de panică sau psihotice care uneori pot să conducă la autotraumatizare sau sinucidere. Secvenţe retroactive sau scurte reapariţii ale halucinaţiilor pot apare chiar zile sau săptămâni după ultima doză, dar tind să dispară fără tratament. Reacţiile acute de panică sunt cel mai bine tratate în mediu de susţinere; la pacienţii foarte agitaţi se pot folosi benzodiazepine.

Fenciclidina este alt halucinogen puternic şi la ora aceasta este cel mai folosit din grup. A fost dezvoltat ca anestezic dar utilizarea sa a fost întreruptă în 1965 datorită unor efecte bizare. Produce un efect stimulent prompt similar celui dat de amfetamine cu sentiment de euforie, de putere şi de invincibilitate. Pacienţii pot avea hipertensiune, tahicardie, nistagmus bidirecţional, hipertermie, halucinaţii, agitaţie extremă, ataxie şi vorbire bolborosită. În caz de reacţii mai severe pacienţii pot prezenta stări cvasi comatoase cu ochii deschişi, parţial dilataţi, scăderea răspunsului la durere, perioade scurte de excitaţie şi rigiditate musculară. Pacienţii pot avea crize hipertensive, convulsii şi comportament bizar frecvent violent. Supradozajul poate duce la deces. Toleranţa şi simptome minore de sevraj apar la utilizatorii zilnici, dar principala problemă este necesitatea stringentă de drog.

Tratamentul necesită un mediu plăcut, sedare cu benzodiazepine, hidratare şi haloperidol pentru halucinaţiile îngrozitoare. Aspirarea gastrică continuă şi acidifierea urinii cu clorură de amoniu intravenos poate ajuta excreţia, dar poate creşte riscul de insuficienţă renală dacă există rabdomioliză sau mioglobinurii semnificative.

Inhalante

Grupele majore de inhalanţi sunt *solvenţii organici, nitriţii organici* ca amil nitritul sau amil butil şi *oxidul nitros*. Solvenţii organici includ toluenul (lipici de avion), kerosen, gazolina, tetraclorura de carbon, spray cu vopsea acrilică, vopsea de pantofi şi degresanţi. Aceşti solvenţi, mai ales toluenul, sunt cel mai frecvent inhalaţi de copii sau adolescenţi tineri şi pot produce ameţeală şi intoxicare în câteva minute. Expunerea îndelungată sau utilizarea zilnică poate duce la depresia măduvei osoase, aritmii cardiace, degenerare cerebrală şi leziuni hepatice, renale şi ale sistemului nervos periferic. Rareori poate interveni decesul, cel mai probabil prin aritmii cardiace.

Amil nitritul este un lichid volatil, gălbui care dilată musculatura netedă şi este utilizat ca potenţator sexual. Se spreiază nazal şi poate produce îmbujorări, ameţeală şi sentimentul de goană. Efectele adverse sunt palpitaţiile, hipotensiune posturală şi cefalee, dar nu există efecte toxice cronice. Dezintoxicarea este rareori necesară în cazul solvenţilor dar ar putea fi necesar un tratament psihiatric specific pentru a preveni recidiva.

Drogurile de proiectare

Drogurile de proiectare se referă la drogurile sintetice ilegale care sunt fabricate în laboratoare "subterane". Aceste droguri

sunt create prin mici alterări ale structurii moleculare ale unor droguri existente. Frecvent au putere crescută faţă de molecula iniţială. Cele mai frecvente droguri de proiectare sunt derivaţii de fentanil, meperidină, metamfetamină şi fenciclidină.

Derivaţii majori ai meperidinei sunt 1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP) şi 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Aceste droguri sunt capabile să producă euforii similare heroinei. S-a dovedit că MPTP produce o formă ireversibilă de boală Parkinson la unii consumatori, probabil legat de inactivatea enzimelor neuronale în substanţa neagră. Cei mai cunoscuţi derivaţi de fentanil sunt alfa-metil fentanil (albul de China) şi 3 metil fentanil. Aceste droguri sunt de 1000 de ori mai puternice decât heroina şi supradozele fatale prin depresii respiratorii au fost descrise.

Analogii de *mescalină-metamfetamină* includ 3,4-metilendioximetamfetamină (MDMA sau "ecstacy"), 3,4-metilendioxiamfetamină (MDA sau "love drug") şi 3,4-metilendioxietamfetamină (MDEA sau "Eve"). MDMA este un stimulent SNC şi produce o dispoziţie pozitivă, cu stare mintală ridicată şi autostimă crescută. Totuşi poate produce panică acută, anxietate, paranoia, halucinaţii, tahicardie, nistagmus, ataxie şi tremor. Decesele unor consumatori au fost atribuite aritmiilor cardiace, hipertermiei cu convulsii sau hemoragiei intracraniene.

Pacienţii se prezintă frecvent cu semne şi simptome de supradozare. Principiile de management sunt identice cu cele din abuzul de narcotice, cu excepţia faptului că dozele de naloxonă vor fi mult crescute; unii pacienţi pot necesita infuzii continue de naloxonă. Sindroamele parkinsonine pot fi tratate cu levodopa sau carbidopa, dar sindromul este ireversibil. Psihoza acută se tratează într-un mediu cu stimuli puţini, cu haloperidol sau benzodiazepin, dacă este nevoie. Păturile umede şi băile de gheaţă pot fi necesare în hiperpirexie iar alfa-blocantele sau blocantele alfa/beta (labetolol) pot fi folosite în hipertensiune.

BIBLIOGRAFIE

Diamond I: Alcoholism and alcohol abuse. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine.20th ed. Philadelphia, Wb Saunders, 1996, pp 44-47.

Hollander JE: The management of cocaine associated myocardial ischemia. N Engl J Med 1995; 333: 1267-1272.

Jaffe JH: Drug addiction and drug abuse. *In* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Elmsford, NY, Pergamon Press, 1990, pp 522-573.

Lieber CS: Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med 1995; 333: 1058-1065.

Mendelson JH, Mello NK: Management of cocaine abuse and dependence. N Engl J Med 1995; 334: 965-972.

Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. Vol 43, No 55-3. November 18, 1994.

O'Brien CP: Drug abuse and dependence. *In* Bennett JC, Plum F (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 47-55.

Warner E: Cocaine abuse. Ann Intern Med 1993; 119: 226-235.

APENDIX

LISTA CONSTANTELOR BIOLOGICE

Acest apendix prezintă lista constantelor biologice serice şi urinare utilizate în mod curent în practica medicală. Valorile constantelor sunt prezentate în unităţi convenţionale (CU) şi în unităţi internaţionale standard (SI). Tabelul include, de asemenea, factorii de conversie (CF) utili pentru transformarea valorilor din unităţi convenţioanle în unităţi SI, conform formulei următoare:

unităţi SI = CU x CF

Această înşiruire de valori ale constantelor biologice nu intenţionează să fie exhaustivă. Cele mai multe dintre valori provin din următoarele surse: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds), *Cecil Textbook of Medicine and Management by Laboratory Methods*, 18th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 1366-1382. Aceste două surse oferă, de asemenea, şi un mod de expunere a valorilor normale ale constantelor, mult mai uşor de înţeles. Valorile întâlnite în acest apendix, însă nu şi în cele două surse de mai sus, provin din laboratoarele Spitalului Universitar al Universităţii de Ştiinţe Medicale din Arkansas, Little Rock Arkansas.

Lista constantelor biologice

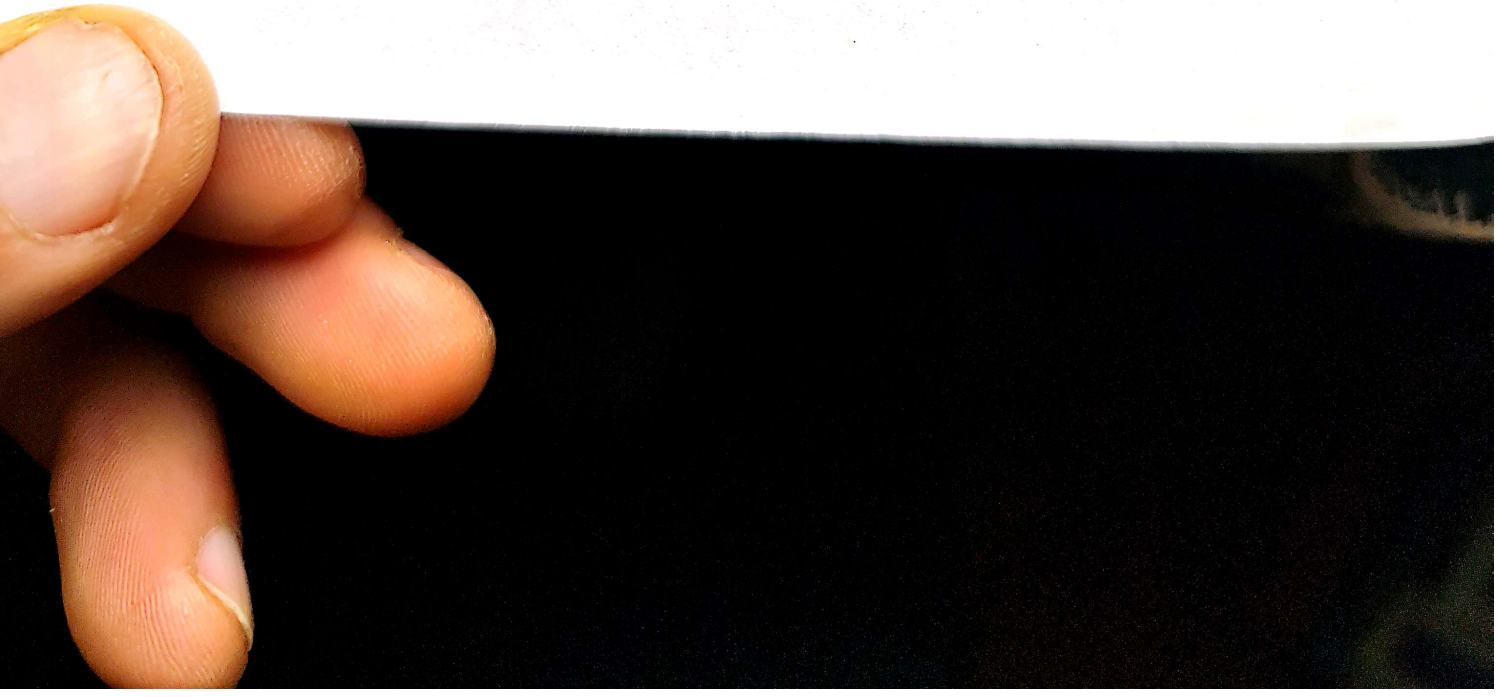
Test	Unităţi convenţionale	Factor de conversie	Unităţi SI
Analiza gazelor sanguine			
pH (37°C)	-	-	7,35-7,45
Oxigen (P_{O2})	83-100mmHg	0,133	11-14,4 kPa
Saturaţie de oxigen	95-98%	-	Fraction: 0,95-0,98
Dioxid de carbon (P_{CO2})	23-29 mEq/L	1	23-29 mmol/L
Electroliţi serici			
Sodiu	136-146 mEq/L	1	136-146 mmol/L
Potasiu	3,5-5,1 mEq/L	1	3,5-5,1 mmol/L
Cloruri	98-106 mEq/L	1	98-106 mmol/L
Bicarbonat	18-23 mEq/L	1	18-23 mmol/L
Gap anionic [Na - (Cl + HCO_3)]	7-14 mEq/L	1	7-14 mmol/L
Calciu			
Total	8,4-10,2 mg/dL	0,25	2,1-2,55 mmol/L
Ionizat	4,65-5,28 mg/dL	0,25	1,16-1,32 mmol/L
Magneziu	1,3-2,1 mEq/L	0,50	0,65-1,05 mmol/L
Fosfor	2,7-4,5 mg/dl	0,323	0,87-1,45 mmol/L
Neelectroliţi serici			
Nitrogen uree	7-18 mg/dL	0,357	2,5-6,4 mmol/L
Creatinină	M: 0,7-1,3 mg/dL	88,4	62-115 micromol/L
	F: 0,6-1,1 mg/dL	88,4	53-97 micromol/L
Acid uric	M: 3,5-7,2 mg/dL	0,059	0,21-0,42 mmol/L
	F: 2,6-6,0 ng/dL	0,059	0,15-0,35 mmol/L
Glucoză	70-105 mg/dL	0,055	3,9-5,8 mmol/L
Osmolalitate	-	-	275-295 mOsm/kg
Teste serice endocrine			
ACTH	0800 h: 8-79 pg/mL	1	8-79 ng/L
	1600 h: 7-30 pg/mL	1	7-30 ng/L
Aldosterone	Supine: 3-10 ng/dL	0,0277	0,08-0,28 nmol/L
	Upright: 5-30 ng/dL	0,0277	0,14-0,83 nmol/L
Gonadotropină corionică (□-HCG)	< 5,0 mU/mL	1	< 5,0 IU/L
Cortizol	800 h: 5-23 micro g/dL	27,6	138-635 nmol/L
	1600 h: 3-15 micro g/dL	27,6	82-413 nmol/L
Peptidul C	0,78-1,89 ng/mL	0,328	0,26-0,62 nmol/L
Estrogen	M: 20-80 pg/mL	1	20-80 ng/L
	F: Fază foliculară, 60-200 pg/mL	1	60-200 ng/mL
	Faza luteală, 160-400 pg/mL	1	160-400 ng/L
	Postemenopauză, 130 pg/mL	1	≤130 ng/L
Folicustimulină (FSH)	M: 4-25 mIU/mL	1	4-25 IU/L
	F: Fază foliculară, 1-9 mU/mL	1	1-9 U/L
	Vârf ovulator, 6-26 mU/mL	1	6-26 U/L
	Fază luteală, 1-9 mU/mL	1	1-9 U/L
	Postmenopauzal, 30-118 mU/mL	1	30-118 U/L
Gastrină	< 100 pg/mL	1	< 100 ng/L
Hormon de creştere	M: < 2 ng/mL	1	< 2 microg/L
	F: < 10 ng/mL	1	< 10 microg/L
Hemoglobină A_{1c}	5,6-7,5% din total Hg	0,001	Fracţie: 0,056-0,075
Insulină (post 12h)	6-24 microIU/mL	7,0	42-167 pmol/L
Hormon luteinizant (LH)	M: 1-8 mU/mL	1	1-8 U/L
	F: Fază foliculară 1-12 mU/mL	1	1-12 U/L
	Mijlocul ciclului: 16-104 mU/mL	1	16-104 U/L
	Luteal, 1-12 mU/mL	1	1-12 U/L
	Postmenopauzal, 16-66 mU/mL	1	16-66 U/L
Progesteron	M: 0,13-0,97 ng/mL	3,2	0,4-3,1 nmol/L
	F: Fază foliculară,0,14-1,61 ng/mL	3,2	0,5-2,2 nmol/L
	Fază luteală, 2-25 ng/mL	3,2	6,4-79,5 nmol/L
Prolactină	Postemenopauzal, 0-20 ng/mL	1	0-20 microg/L
Renină	În supinaţie, 1,16±1,5 ng/mL/h	1	1,6±1,5 microg/L/h
	Ortrostatism: 4,5±2,9 ng/mL/h	1	4,5±2,9 microg/L/h
Testosteron			
liber	M: 52-280 pg/mL	3,5	180,4-971,6 pmol/L
	F: 1,6-6,3 pg/mL	3,5	5,6-21,9 pmol/L
total	M: 300-1000 ng/dL	0,035	10,4-34,7 nmol/L
	F: 20-75 ng/dL	0,035	0,69-2,6 nmol/L

Test	Unităţi convenţionale	Factor de conversie	Unităţi SI
Tireotropină (TSH)	2-10 microU/mL	1	2-10 microU/L
Tireotropin releasing factor (TRH)	5-60 pg/mL	1	5-60 ng/L
Tirotoxină			
Liberă (FT_4)	0,8-2,4 ng/dL	13	10-31 pmol/L
Toltal (T_4)	5-12 microg/dL	13	65-155 nmol/L
Tri-iodotyronină (T_3RU)	24-34%	1	24-34 AU (unităţi arbitrare)
Teste urninare endocrine			
Catecolamina	24 h: < 100 microg/d	0,059	< 5,91 nmol/d
Acid 5-hidroxi indol-acetic	24 h: 2-6 mg/d	5,2	10,4-31,2 micromol/d
Metanefrine	24 h: 0,5-1,2 microg/mg creatinină	0,58	0,03-0,69 mmol/mol creatinină
Acid vanililmandelic (VMA)	24 h: 2-7 mg/d	5,05	10,1-35,4 micromol/d
17-Hidroxicorticosteroizi	24 h: M: 3-10 mg/d	2,76	8,3-27,6 micromol/d
	F: 2-8 mg/d	2,76	5,5-22,1 micromol/d
17-Cetosteroizi	24 h: M: 9-22 mg/d	3,44	31-76 micromol/d
	F: 6-15 mg/d	3,44	21-52 micromol/d
Markeri serici ai absorbţiei gastrointestinale			
β-Caroten	10-85 microg/dL	0,0186	0,19-1,58 micromol/L
Vitamina B_{12}	100-700 pg/mL	0,74	74-516 pmol/L
Folaţi			
Ser	3-16 ng/mL	2,27	7-36 nmol/L
Eritrocite (RBCs)	130-628 ng/mL	2,27	294-1422 nmol/L
Lipide serice			
Colesterol	Recomandat: < 200 mg/dL	0,026	< 5,18 mmol/L
	Risc mediu: 200-239 mg/dL	0,026	5,18-6,19 mmol/L
	Risc mare: ≤ 240 mg/dL	0,026	≤ 6,22 mmol/L
Acizi graşi liberi	8-25 mg/dL	0,0356	0,28-0,89 mmol/L
HDL-Colesterol	M: > 29 mg/dL	0,026	> 0,75 mmol/L
	F: > 35 mg/dL	0,026	> 0,91 mmol/L
LDL-Colesterol	Recomandat: 130 mg/dL	0,026	3,37 mmol/L
	Risc moderat: < 130-159 mg/dL	0,026	< 3,37-412 mmol/L
	Risc înalt: ≥ 160 mg/dL	0,026	≥ 4,14 mmol/L
Trigliceride	M: 40-160 mg/dL	0,011	0,45-1,81 mmol/L
	F: 35-135 mg/dL	0,01	0,4-1,52 mmol/L
Teste serice hepatice/pancreatice			
Alanin-aminotranferaza (ALT-SGPT)	-	-	8-20 U/L
Aspartat-aminotransferaza (AST-SGOT)	-	-	10-30 U/L
gama-Glutamiltransferaza (GGT)	-	-	M: 9-50 U/L F: 8-40 U/L
Fosfataza alcalină	-	-	M: 53-128 U/L F: 42-98 U/L
Bilirubină			
Totală	0,2-1,0 mg/dL	17,1	3,4-17,1 micromol/L
Conjugată	0-0,2 mg/dL	17,1	0-3,4 micromol/L
Amilază	-	-	25-125 U/L
Lipază	-	-	10-140 U/L
Markeri serici pentru leziunile cardiace şi ale musculaturii scheletice			
Aldolază	-	-	1,0-7,5 U/L
Lactat dehidrogenază (LDH)	-	-	208-378 U/L
Izoenzime (%)	Raport 1: 18-33	-	0,18-0,33
	Raport 2: 28-40	-	0,28-0,40
	Raport 3: 18-30	-	0,18-0,30
	Raport 4: 6-16	-	0,06-0,16
	Raport 5: 2-13	-	0,02-0,13
Creatinină (CK)	-	-	M: 38-174 U/L F: 26-140 U/L
Izoenzime (%)	Raport 2 (MB): < 4-6% din total	-	< 0,04-0,06
Mioglobină	-	-	M: 19-92 microg/L F: 12-76 microg/L
Markeri neoplazici serici			
Fosfataza acidă	-	-	M: 2,5-11,7 U/L
Antigen carcinoembrionic (CEA)	Nefumători: < 2,5 ng/mL	1	< 2,5 microg/L
alfa-Fetoproteina	< 10 ng/mL	1	< 10 microg/L
Antigen specific prostatic (PSA)	0-4 ng/mL	0,001	0-4microg/L
Proteine serice			
Albumina	3,5-5,0 g/dL	10	35-50 g/L

Test	Unităţi convenţionale	Factor de conversie	Unităţi SI
Imunogobuline			
	IgA: 40-350 mg/dL	10	400-3500 mg/L
	IgD: 0-8 mg/dL	10	0-80 mg/L
	IgE:- 0-380 IU mL	1	0-380 KIU/L
	IgG: 650-1600 mg/dL	0,01	6,5-16 g/L
	IgM: 55-300 mg/dL	10	550-3000mg/l
Proteine			
Totale	6,4-8,3 g/dL	10	64-83
Electroforeză			
	alfa1-globulină: 0,1-0,3 g/dL	10	1-3 g/L
	alfa2-globulină: 0,6-1,0 g/dL	10	6-10 g/dL
	beta-globulină: 0,7-1,1 g/dL	10	7-11 g/L
	gama-globulină: 0,8-1,6 g/dL	10	8-16 g/L
Numărătoarea globulară			
Hemoglobină (Hb)	M: 13,5-17,5 g/dL-	0,155	2,09-2,71 mmol/L
	F: 12-16 g/dL	0,155	1,86-2,48 mmol/L
Hematocrit (Hct)	M: 39-49%	-	0,39-0,49
	F: 35-45%	-	0,35-0,45
Concentraţia Hb eritrocitară (CHEM)	31-37% Hb/cel, sau g Hb/dL RBC	0,155	4,81-5,74 mmolLHb
Volum eritrocitar mediu (VEM)	-	-	80-100 fL
Număr leucocite	4,5-11 x 10^3 celule/microL	-	4,5-11 x 10^9 celule/L
Numărătoare diferenţială	% celule/microL	-	Raport Celule x 10^6/L
Mielocite	0 0	-	0 0
Neutrofile-benzi	3-5 150-400	-	0,03-0,05 150-400
Neutrofile segmentate	54-62 3000-5800	-	0,54-0,62 3000-5800
Limfocite	23-33 1500-3000	-	0,25-0,33 1500-3000
Monocite	3-7 285-500	-	0,03-0,07 285-500
Eozinofile	1-3 50-250	-	0,01-0,03 50-250
Bazofile	0-0,75 15-50	-	0-0,0075 15-50
Număr CD_4 (T_H)	36-54 660-1500	-	0,36-0,54 660-1500
Număr CD_8(T_S)	19-33 360-850	-	0,19-0,54 360-850
Fracţie T_H/T_S	1,1-2,9	-	1,1-2,9
Număr plachete sanguine	150-450 x 10^3/microL (mm^3)	-	150-450 x 10^9/L
Teste de anemie			
Număr reticulocite	0,5-1,5% din eritrocite	-	0,005-0,015
Fier	M: 65-175 microg/dL	0,179	11,6-31,3 micromol/L
	F: 50-170 microg/dL	0,179	9,0-30,4 micromol/L
Feritină	M: 20-250 ng/mL	1	20-250 microg/L
	F: 10-120 ng/mL	1	10-120 microg/L
Capacitate totală de legare a fierului	250-450 microg/dL	0,179	44,8-80,6 micromol/L
Electroforeza hemoglobinei			
	HbA: > 95%	-	> 0,95
	HbA_2: 1,5-3,5%	-	0,015-0,035
	HbF: < 2%	-	< 0,02
	HbS: 0%		
Teste de coagulare			
Timp de protrombină (PT)	9-13 sec	+9 sec	18-22 sec
Timp de tromboplastină parţială	-	-	60-85 sec
PTT activat	-	-	25-35 sec
Timp de sângerare			
Ivy	-	-	Normal: 2-7 min
Simplate	-	-	Limită: 7-11 min
Timp de coagulare	-	-	2,75-8 min
Timp de trombină	-	-	5-8 min
			Timp de control ±2 sec când controlul este 9-13 sec
Teste de coagulare intravasculară diseminată			
Fibrinogen	200-400 mg/dL	0,01	2,0-4,0 g/L
Produse de degradare a fibrinei	< 10 microg/mL	1	< 10 mg/L
Teste de hemoliză			
Haptoglobina	26-185 mg/dL	10	260-1850 mg/L

ACTH = Corticotropină, F = sex feminin; FSH = hormonul foliculostimulant;
beta-hCG = beta gonadotropină corionică umană; HDL = lipoproteine cu densitate crescută;
LDL = lipoproteine cu densitate scăzută; LH = hormon luteinizant; M = masculin;
SGOT = Glutamat-oxaloacetat-transaminază; SGPT = Glutamat-piruvat-transaminază

Lucrare executată la Tipografia „BUCUREȘTII NOI“
Str. Hrisovului nr. 18A, sector 1, București
Tel.: 667 64 28; Fax: 667 21 85 Centrală: 667 55 70



CECIL ESENȚIALUL ÎN MEDICINĂ

DUPĂ ULTIMA EDIȚIE (a IV-a) DIN S.U.A.

Editată de
Thomas E. Andreoli, MD, MACP; J. Claude Bennett, MD, MACP; Charles C. J. Carpenter, MD, MACP; Fred Plum, MD

Niciodată până acum cunoștințele de medicină internă nu au fost expuse atât de precis ca în această a IV-a ediție a clasicei lucrări CECIL ESENȚIALUL ÎN MEDICINĂ

Veți descoperi aceeași abordare clară, concisă și cuprinzătoare care a determinat succesul celor trei ediții anterioare dar numărul și expresivitatea figurilor expuse în lucrare îi intensifică succesul.

În plus, față de edițiile anterioare, au fost incluse secțiuni noi ca Terapia pulmonară intensivă, Abuzul de substanțe.
Celelalte secțiuni au fost viguros actualizate pentru a cuprinde ultimele descoperiri în fiziologie, biomedicină, patofiziologie, practică clinică, diagnostic și terapie.
Veți găsi o relatare lucidă a celor mai bune tehnici și concepte utilizate astăzi.

Mai mult, CECIL ESENȚIALUL ÎN MEDICINĂ, ediția a IV-a (S.U.A.), vă oferă:

- **analiza succintă și completă a biologiei și patofiziologiei făcută la începutul fiecărei secțiuni (sistem–organ)**
- **un stil consecvent și o organizare a materialului în pagină care simplifică mult consultarea referirilor și a trimiterilor**
- **multe noi algoritme patofiziologice, diagnostice și terapeutice menite să ușureze luarea de decizii corecte și rapide**
- **sute de tabele și figuri pentru clarificarea unor importante concepte**

ISBN 973 - 97868 - 6 - 3